

На правах рукописи

Закут Ахмед Мохаммед

**Оценка эффективности и оптимизация дезагрегантной терапии при
эндоваскулярном лечении у больных с ИБС
(14.01.05 - Кардиология)**

**Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Москва - 2010 г.

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

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

Академик РАМН, профессор

Лео Антонович Бокерия

Доктор медицинских наук, профессор

Николай Алексеевич Мазур

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Руководитель лаборатории
Рентгеноваскулярных методов лечения
Института клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова Федерального государственного
учреждения «Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Росмедтехнологий»,
доктор медицинских наук, профессор

**Самко Анатолий
Николаевич**

Доктор медицинских наук,
старший научный сотрудник
клинико-диагностического отделения
НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН

**Арипов Марат
Асанович**

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное Государственное Учреждение
Государственный научно-исследовательский центр профилактической
медицины

Защита диссертации состоится «21» мая 2010 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 НЦ ССХ им. А.Н.
Бакулева РАМН.

Автореферат разослан «20» апреля 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного

совета доктор медицинских наук

Динара Шавкатовна Газизова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы.

Сегодня, как известно, 50% всех смертей в развитых странах вызвано ишемической болезнью сердца (ИБС). Во всем мире ежегодно у более 800 000 больных выполняется аортокоронарное шунтирование (АКШ) и у 850 000 больных – коронарная ангиопластика. Именно большая социальная значимость проблемы и ее экономическая сторона являются основными двигателями прогресса коронарной хирургии [Бокерия Л.А. и соавт., 2001].

В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда прочно заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией они позволяют эффективнее восстановить трудоспособность пациента, избавить его от симптомов стенокардии. Эти преимущества обусловлены патогенетическим характером инвазивного лечения, при котором устраняются препятствия для нормального кровотока и восстанавливается адекватная перфузия сердечной мышцы [Алесян Б. Г. и соавт., 1997; Беленков Ю.Н. и соавт., 2002; Бокерия Л.А. и соавт., 2003]. Хирургические и эндоваскулярные методы лечения больных ИБС активно применяются в течение последних нескольких десятилетий.

Неуклонно растущая роль чрекожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в лечении различных форм ИБС за последние годы стала очевидна, об этом свидетельствует стойкий рост числа проводимых вмешательств, расширение перечня показаний к вмешательству, а также широкое распространение этого метода лечения в мировой современной медицине. В Великобритании за период от 1991 до 2005 гг. количество проводимых вмешательств увеличивалось в семь раз: от 10000 вмешательств в 1991 году до 70142 в 2005 г. В 2007 году в США зарегистрировано более 15 млн. больных с ИБС; выполнено 2 млн. диагностических коронарографий и 1 млн. ЧКВ.

Все достижения ЧКВ в лечении разных форм ИБС не были бы вовсе реализованными без так называемого «медикаментозного прикрытия» - антитромботического лечения, проводимого до, во время и после вмешательств. Так как пусковым механизмом развития острых, подострых и поздних тромбозов коронарных стентов является активация тромбоцитов, антитромбоцитарные средства составляют основу используемого антитромботического медикаментозного прикрытия. С целью снижения вероятности тромбоза подвергнутой вмешательству артерии Грунциг еще в свое время впервые в истории проводил антитромбоцитарную подготовку больного к ЧКВ тремя дозами аспирина за день, в день и в течение одного дня после процедуры.

В течение последующих лет были совершены многочисленные эмпирические попытки применения декстрана и дипиридамола с целью снижения риска тромбоза стентов, но все эти попытки не оправдали себя и не привели к желаемому результату.

В последующем были проведены многочисленные исследования с разными группами лекарственных средств, а также с разными представителями одной группы: дезагреганты (аспирин, тиклопидин, клопидогрель, абсиксимаб, эптифибатид, тирофибан); прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярный гепарин); прямые ингибиторы тромбина (бивалирудин и гирудин); непрямые антикоагулянты (варфарин).

Однако, полученные данные в этих исследованиях остаются дискуссионными, в частности, в вопросах о количестве и времени приема нагрузочных доз, количестве и продолжительности поддерживающих доз, а также о количестве дезагрегантных препаратов, применяемых после ЧКВ. Несмотря на проводимую стандартную дезагрегантную терапию часто возникают тромботические осложнения (инсульты, инфаркты миокарда и тромбоз стентов).

Проблема неадекватного дезагрегантного ответа на проведенную дезагрегантную терапию мало изучена. До настоящего времени нет достоверной информацией о частоте и причинах возникновения этих осложнений. Остаются также не изученными факторы, влияющие на развитие неадекватного дезагрегантного ответа у больных с ИБС, поэтому вопрос об адекватной медикаментозной подготовке больных к ТЛБАП со стентированием остается одной из проблем в лечении больных с ИБС. В связи с чем, целью исследования явилась оценка эффективности и оптимизация дезагрегантной терапии у больных ИБС до и после ТЛБАП со стентированием коронарных артерий.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости резистентности к аспирину и возможные пути ее преодоления .
2. Определить влияние наличия метаболического синдрома у больных с ИБС на эффективность дезагрегантной терапии.
3. Оценить эффективность комбинированной дезагрегантной терапии у больных с ИБС при эндоваскулярном лечении.
4. Оценить возможность оптимизации антиагрегантной терапии больных ИБС, подвергающихся эндоваскулярным вмешательствам.

Научная новизна исследования:

Впервые обобщен материал, анализирующий эффективность дезагрегантной терапии до и после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда у пациентов с высоким риском атеросклероза. В результате анализа определены наиболее чувствительные методы диагностики неадекватного дезагрегантного ответа у больных ИБС с разными факторами риска на фоне разных антиагрегантных препаратов. Определена особенность дезагрегантного ответа у больных ИБС с разными факторами риска на стандартную дезагрегантную терапию до и после ЧКВ со стентированием.

Также выявлены факторы риска, влияющие на развитие неадекватного дезагрегантного ответа у больных ИБС после ЧКВ со стентированием. Проведенный анализ позволил выделить факторы риска атеротромбоза при эндоваскулярных вмешательствах. Оценка таких факторов у каждого конкретного пациента дает возможность оптимизировать показания к транслюминальной баллонной ангиопластике и стентированию коронарных артерий, позволяет прогнозировать дальнейшее течение болезни, степень безопасности и эффективности планируемых вмешательств. Полученные данные продемонстрировали частоту возникновения лабораторной резистентности к дезагрегантной терапии и наиболее часто ассоциирующиеся с ней лабораторные и клинические факторы.

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования обобщен и научно проанализирован накопленный в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с 2006 по 2009 год опыт дезагрегантной терапии при эндоваскулярных вмешательствах у пациентов ИБС с высоким риском.

Настоящее исследование расширяет представления о необходимости контроля за состоянием агрегационной способности тромбоцитов при лечении ИБС, особенно у больных с высоким риском атеротромбоза до и после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях,.

Определены дополнительные критерии, которыми следует руководствоваться при выборе дезагрегантной терапии перед интервенционным вмешательством у этих больных.

Проведенное исследование показало эффективность эндоваскулярной реваскуляризации миокарда в лечении наиболее сложного контингента больных ИБС с выявленной резистентностью к антиагрегантной терапии. Выработаны дополнительные подходы к выбору дезагрегантной терапии больных ИБС в зависимости от факторов, вызывающих неадекватный

дезагрегантный ответ (аспиринрезистентность, сахарный диабет, метаболический синдром), что в свою очередь будет способствовать уменьшению риска тромбоза коронарных артерий, подвергшихся интервенционному вмешательству.

Положения выносимые на защиту:

Результаты проведенного исследования показали, что наличие у больных метаболического синдрома сопровождается достоверным снижением эффективности комбинированной антиагрегантной терапии (клопидогрель 300 мг + аспирин 100 мг) перед ЧКВ.

Определены оптимальные сроки назначения и продолжительность применения двойной антитромбоцитарной терапии до ЧКВ. Представляется важным полученный положительный ответ на вопрос о целесообразности добавления ингибиторов P2b/P3a-рецепторов к комбинации клопидогреля с аспирином у больных высокого риска. Получены данные о более быстром ингибировании функции тромбоцитов при приеме высоких нагрузочных доз клопидогреля (600 мг) по сравнению со стандартно используемой дозой препарата в 300 мг без значимого увеличения риска кровотечений.

Клиническая характеристика обследованных больных.

Для решения поставленных задач нами было обследовано 150 больных с ИБС, находившихся на стационарном лечении в НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (директор – академик Л.А.Бокерия) в период с января 2006 года по январь 2009 года.

В исследовании анализировались данные 150 больных (средний возраст $55,8 \pm 4,6$ лет) со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, которым была выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Эндоваскулярное лечение проводили с применением стандартной техники стентирования. По усмотрению эндоваскулярного хирурга проводили как прямое стентирование (без преддилатации), так и стентирование с преддилатацией.

В данной работе анализ результатов представлен в виде трех этапов.

Первый этап: среди общей группы (n=150) нами были выявлены больные с аспирирезистентностью. Учитывая, что в настоящее время единых критериев диагностики аспирирезистентности нет, мы воспользовались принципом определения аспирирезистентности, рекомендованным З.С. Баркаганом. За аспирирезистентность принималось значение адреналининдуцируемой агрегации выше 33%. На основании этих критериев в группу аспиричувствительных больных включили 107 чел. (71,3%), а в группу с низкой чувствительностью к аспирину - 43 чел. (28,7%). Больным с аспирирезистентностью за 24 часа до ЧКВ был дополнительно назначен клопидогрель. На **втором этапе** было оценено влияние метаболического синдрома и сопутствующих ему факторов риска развития и прогрессирования атеросклероза на результаты дезагрегантной терапии при ЧКВ. Из 150 больных у 45 (30%) пациентов были получены данные за наличие МС, остальные 105 (70%) пациентов были без МС. И, наконец, на **третьем этапе** исследования были проанализированы результаты проведенных исследований у больных ИБС в группах с метаболическим синдромом и с выявленной исходно аспирирезистентностью, а также дана оценка возможности оптимизации «традиционной» дезагрегантной подготовки к ЧКВ.

Группы были распределены в зависимости от времени выполнения ЧКВ и соответствующей при этом антитромботической терапии. Больные рандомизированным методом были разделены на 2 группы. Первая группа - 68 больных - в дополнение к приему аспирина (100 мг/сут) получила клопидогрель в нагрузочной дозе 300 мг, во второй группе - 54 пациента - нагрузочная доза клопидогреля составила 600 мг в пределах 24 часов до ЧКВ. В 3 группу (n=28) вошли пациенты с выявленной резистентностью к аспирину, которым были назначены нагрузочная доза

клопидогреля (600 мг) и/или абсиксимаб (Рео-Про).

Из общего числа больных мужчин было - 117 (78%), женщин - 33 (22%). Средний возраст обследованных пациентов составил $55,8 \pm 4,6$ лет (от 34 до 76 лет). Все наблюдаемые больные страдали ИБС, диагноз ставился на основании клинической картины, анамнеза и данных клинико-инструментальных методов обследования. Длительность заболевания варьировала в пределах от 1 года до 20 лет и в среднем составила $65 \pm 7,3$ месяцев или $5,3 \pm 0,6$ года. Практически у всех больных отмечалась стенокардия высоких функциональных классов по классификации CCS, и только у 5 (6,6%) пациентов имелась безболевая ишемия миокарда. Безболевая ишемия была диагностирована на основании имеющихся на ЭКГ и при Холтеровском мониторинге ишемических изменений, не сопровождавшихся приступом стенокардии.

В нашем исследовании 38 (50,7%) больных ИБС страдали сопутствующим метаболическим синдромом. В частности, артериальная гипертензия имела у 32 (42,7%), дислипидемия – у 34 (45,3%), сахарный диабет или нарушение толерантности к глюкозе – у 21 (28%).

Определение степени агрегации тромбоцитов. Обследование больных проводилось до лечения в 1-й день поступления в стационар, агрегацию тромбоцитов оценивали исходно, через 2, 4 и 24 часа после коронарного стентирования. Агрегацию тромбоцитов определяли по изменению светорассеяния при помощи лазерного анализатора агрегации на полуавтоматическом аппарате Chrono-log. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2,5 мкМ, адреналин в конечной концентрации 10 мкМ. Выбор индукторов агрегации тромбоцитов обусловлен различиями в механизме их действия на тромбоциты, что позволяет изучать параллельно несколько механизмов изменения агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической

болезнью сердца.

В качестве индуктора агрегации тромбоцитов при записи агрегатограмм применялся АДФ (аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль, м.м. 471,2), 2,5 мг - 2 фл, который используется для диагностики врожденных и приобретенных нарушений тромбоцитарного гемостаза (кровооточивости), обусловленных тромбостениями Гланцмана, эссенциальной атромбией, нарушением ("реакции высвобождения") тромбоцитов, контроля за антиагрегантной терапией и др.

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с применением пакета прикладной статистики компании StatSoft Inc (USA) STATISTICA 6.0. В работе использованы следующие параметрические методы: описательная статистика – среднее значение, стандартное отклонение; сравнение двух независимых групп по одному признаку по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. В работе использованы следующие непараметрические методы: описательная статистика – медиана, интерквартильный размах, пропорции; сравнение двух независимых групп по одному признаку – Критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 , точный критерий Фишера. При сравнении групп пациентов по количеству перенесенных осложнений использовали методы анализа выживаемости. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Первая группа - 68 больных - в дополнение к приему аспирина (100 мг/сут) получила 300 мг клопидогреля, вторая группа - 54 пациента получали 600 мг клопидогреля в пределах 24 часов до ЧКВ. В 3 группу (n=28) вошли пациенты с выявленной резистентностью к антитромбоцитарным препаратам, которым были назначены: нагрузочная доза аспирина (300 мг) + клопидогрель (300 мг) и/или абциксимаб (или интегрилин). Всем больным была выполнена

агрегометрия по определенному протоколу: исходно (до приема антиагрегантов), через 2, 4 и через 24 часа после приема комбинированной антиагрегантной терапии. Проверка статистических гипотез по всем показателям свидетельствует о высоком уровне однородности всех трех групп пациентов по факторам риска. Обобщенные данные по факторам риска в группах представлены в таблице № 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов по факторам риска.

	1 группа (n=68)	2 группа (n=54)	3 группа (n=28)	P
Средний возраст	55,8±4,6	53,2±5,4	56,2±2,4	0,32
Мужской пол	51 (75%)	45 (83,3%)	21 (75%)	0,28
Курение	44 (64,7%)	26 (48,2%)	18 (64,2%)	0,22
Артериальная гипертензия	46 (67,6%)	31 (57,4%)	20 (71,4%)	0,1
Дислипидемия	41 (60,3%)	33 (61,1%)	16 (57,1%)	0,43
Сахарный диабет	12 (13,3%)	5 (12,5%)	2 (10%)	0,16
Метаболический синдром	20 (29,4%)	18 (33,3%)	7 (25%)	1,0
Нарушение толерантности к глюкозе	8 (11,7%)	4 (7,4%)	2 (10%)	0,18

В качестве непосредственных результатов ЧКВ оценивали частоту успешно выполненных процедур и наличие «больших» осложнений (смерть, ИМ, экстренная операция КШ, желудочно-кишечное кровотечение). Критериями оценки непосредственных результатов являлись минимальный остаточный диаметр сосуда в месте стеноза и процент остаточного стеноза. Совокупная оценка неблагоприятных событий включала регистрацию случаев смерти от сердечных причин, эпизодов

нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ - с и без зубца Q) за наблюдаемый период времени (госпитальный этап).

Клиническая эффективность ЧКВ оценивалась с помощью нагрузочного тестирования, наличия стабильной стенокардии и ее класса (Канадская Сердечно-сосудистая ассоциация).

Изменение агрегации тромбоцитов после индукции адреналином.

В соответствии с установившимися стандартами все пациенты, готовящиеся к коронарному стентированию, должны получать комбинированную антиагрегантную терапию, состоящую из нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг и 100 мг аспирина с целью ингибирования агрегационной способности тромбоцитов. Однако, у ряда больных способность тромбоцитов к агрегации все же остается высокой, т.е. наблюдается недостаточный антиагрегантный ответ. Также отмечено, что, несмотря на регулярный прием препаратов, пациенты все же переносят тромбозы в области стентов. После обследования больные были разделены на 2 группы: группа аспиричувствительных больных (АЧ) – 107 (71,3%) больных и аспиринарезистентных (АР) – 43 (28,7%) больных. В нашем исследовании у больных, принимавших АСК в течение 1 месяца до госпитализации, не было достоверных различий в величине средней агрегации как в 1, так и во 2 группе соответственно (рис. 1).

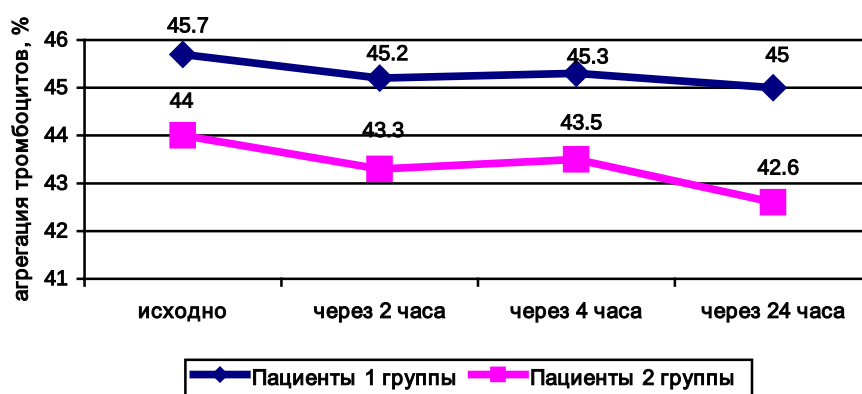


Рис. 1. Степень снижения агрегации тромбоцитов на фоне хронического приема АСК у пациентов 1 и 2 групп.

У больных без предшествующей терапии АСК исходная средняя агрегация тромбоцитов оказалась выше по сравнению с больными, постоянно принимавшими АСК. Как в 1 группе, так и во 2 группе достоверных различий в величине агрегации по сравнению с исходным уровнем через 24 часа получено не было ($p=0,024$ в 1 группе, $p=0,03$ во 2 группе).

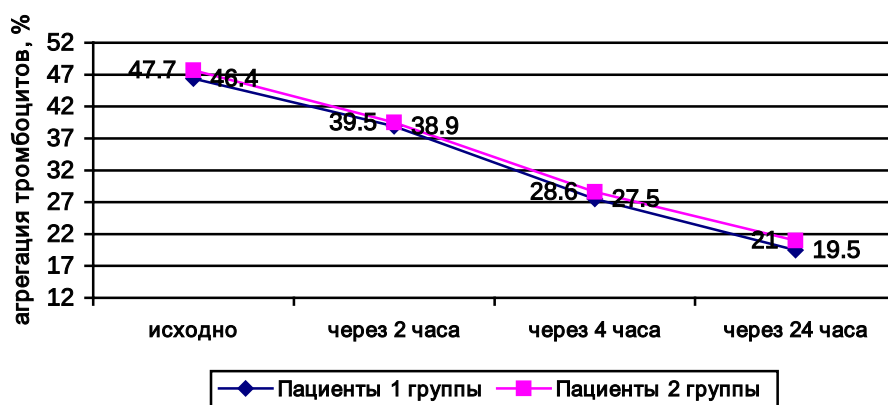


Рис. 2. Степень снижения агрегации тромбоцитов у больных без предшествующей терапии АСК у пациентов 1 и 2 групп.

Таким образом, учитывая отсутствие достоверной динамики значений агрегации тромбоцитов на фоне хронического приема АСК через 24 часа ($p>0,05$), резистентными к терапии АСК могли считаться пациенты, начиная с 1-го дня наблюдения. Пациентам, впервые начавшим прием АСК, достоверное снижение значений агрегации тромбоцитов отмечено через 4 часа ($p<0,05$), в дальнейшем значения агрегации менялись незначительно (рис.2).

При определении агрегации тромбоцитов при поступлении, через 4 часа, а также через 24 часа после приема препарата, резистентность к

терапии АСК была выявлена у 21 больного (31 %) в 1 группе, и у 13 (24,1%) во 2 группе (рис. 3).

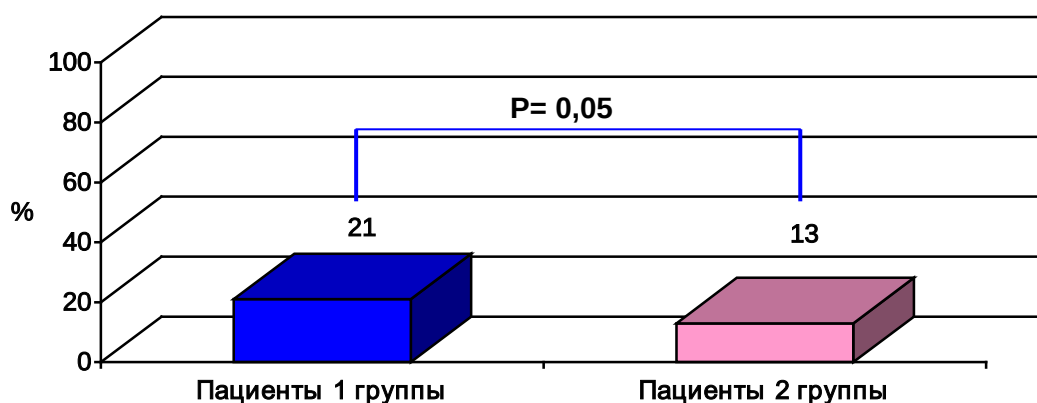


Рис. 3. Частота резистентности к АСК у больных со стабильными формами ИБС у пациентов 1 и 2 групп.

Как видно из рисунка частота возникновения резистентности у пациентов 1 группы достоверно выше ($p=0,05$), чем у пациентов 2 группы. Это вероятнее всего связано с тем, что частота развития резистентности не зависит от локализации и распространенности атеросклероза.

При увеличении дозы АСК до 300 мг/сут, резистентность удалось преодолеть у 11 человек в 1 группе (25,6% от общего числа резистентных пациентов) и у 9 пациентов во 2 группе (21% от общего числа резистентных пациентов). Наличие аспиринарезистентности является фоном для развития окклюзий коронарных артерий за счет склонности к тромбообразованию в местах стенозов при недостаточной антиагрегантной терапии и повышает вероятность инфаркта миокарда.

Преимущества комбинации АСК + клопидогрель проявлялись уже на протяжении первых суток применения. В группе больных с нагрузочной дозой клопидогреля 300 мг достоверные различия в величине агрегации по сравнению с исходным уровнем были выявлены через 4 и 24 часа ($p=0,005$ и $p=0,007$ соответственно) по сравнению с исходными значениями (рис.4).

На фоне комбинированного приема антиагрегантов (клопидогрель 600 мг + аспирин 100 мг) степень и скорость агрегации тромбоцитов была достоверно ниже исходных величин уже через 3 часа после приема нагрузочной дозы клопидогреля.

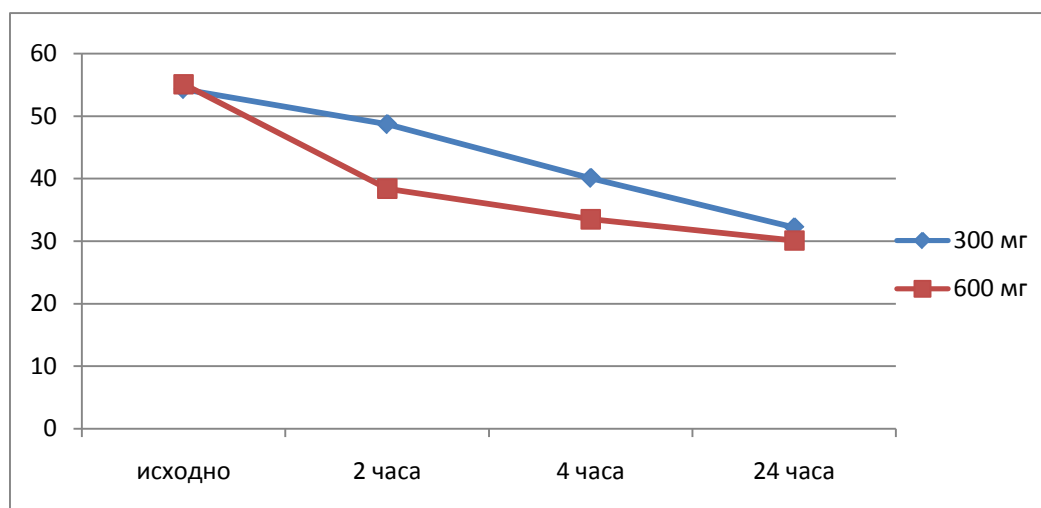


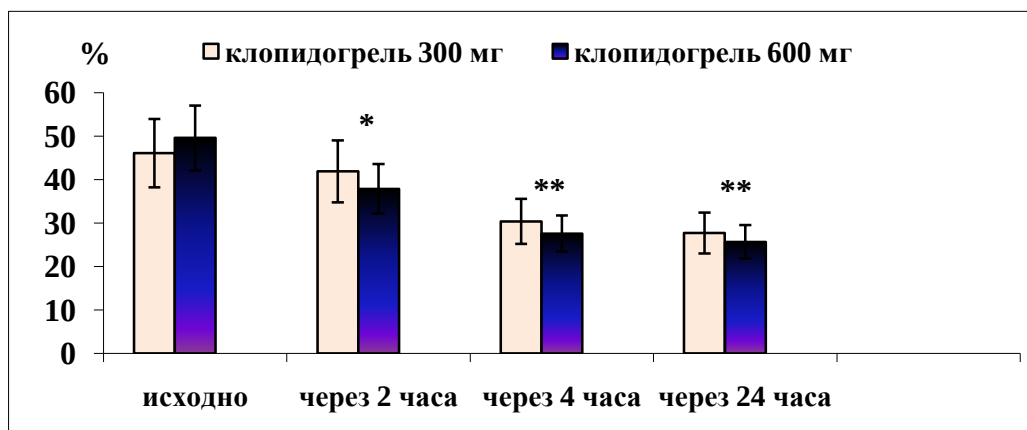
Рис. 4. Степень снижения агрегации тромбоцитов у больных со стандартной (300 мг) и высокой (600 мг) нагрузочной дозой клопидогреля.

Таким образом, использование высокой нагрузочной дозы клопидогреля (600 мг) вызывало достоверное и оптимальное по степени снижение агрегации тромбоцитов уже через 2 часа после его приема в сравнении со стандартной дозой 300 мг ($p < 0,001$).

Изменение АДФ - индуцированной агрегации тромбоцитов

До назначения аспирина и нагрузочной дозы клопидогреля АДФ-индуцированная агрегация между группами была сходной (49,9% и 46,9% соответственно; $p = 0,70$ при добавлении 5 ммоль/л и 58,6% и 56,2%; $p = 0,40$ при добавлении 10 ммоль/л). На фоне терапии клопидогрелем отмечено достоверное снижение агрегации тромбоцитов уже через 2 часа и через 4

часа относительно исходного уровня (рис.5). Через 4 часов после приема клопидогреля в дозах 300 мг и 600 мг максимальная агрегация при добавлении 5 мкмоль/л АДФ составила 36,5% и 32,7% ($p=0,01$); при добавлении 10 мкмоль/л АДФ - соответственно 65,1% и 49,8% ($p=0,004$).



- - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными

Рис. 5. Изменение АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов, выраженной в процентах от исходного уровня

Как и можно было предполагать, максимальная активность нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг проявлялась при использовании в качестве индуктора агрегации АДФ. Уже через 2 часа после приема нагрузочной дозы препарата определялось высокодостоверное снижение степени и скорости агрегации тромбоцитов.

Одной из задач исследования было выявление лиц с аспирирезистентностью. Исследование функциональной активности тромбоцитов до эндоваскулярных вмешательств позволило установить, что доля лиц с аспирирезистентностью составила 28,7%. В группе аспирирезистентных больных индуцированная агрегация тромбоцитов с АДФ и адреналином оказалась достоверно выше, чем у аспиричувствительных (рис. 6, 7). У больных этой группы среднее

значение агрегации укладывалось в нормативные значения – 51,0% (норма 50-70%), что свидетельствовало об отсутствии антиагрегантного действия аспирина на тромбоциты.

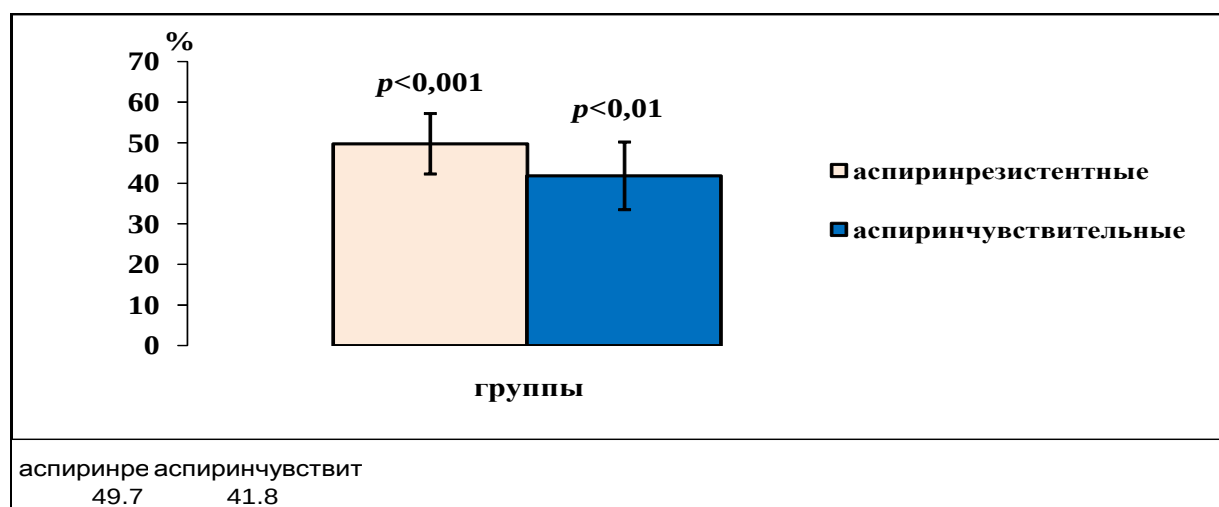
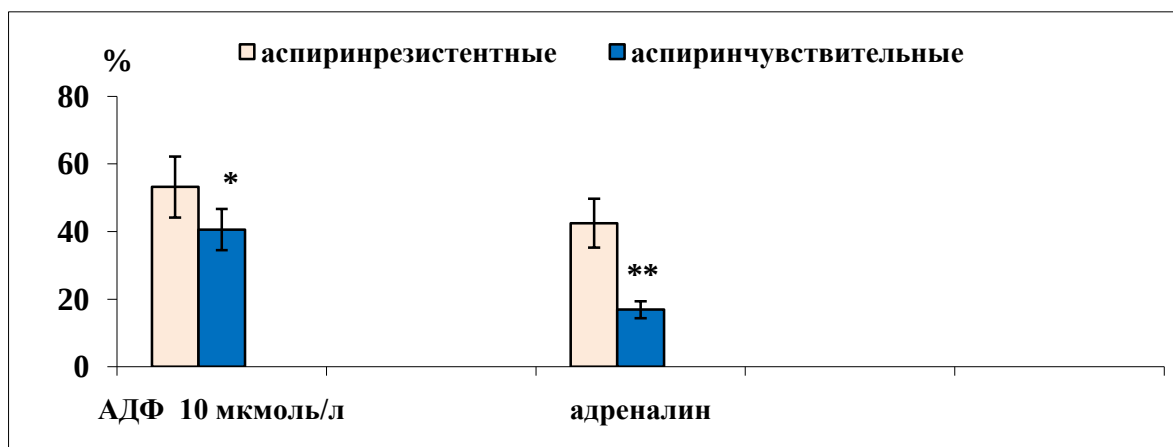


Рис. 6. Показатели агрегации тромбоцитов в группах аспириночувствительных и аспиринорезистентных больных до эндоваскулярных вмешательств

Так как отбор в группу аспиринорезистентных мы проводили по адреналин-агрегации (более «жесткому» критерию), то пациенты с такими показателями как наличие второй волны агрегации АДФ в эту группу не вошли. В группе аспириночувствительных пациентов проведенный анализ выявил эффективное антитромботическое действие аспирина на функциональную активность тромбоцитов и позволяет судить о степени снижения их активности по адреналин-агрегации.



* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – статистически значимые различия между параметрами аспирирезистентных и аспиричувствительных больных (t-критерий Стьюдента, критерий Колмогорова-Смирнова для независимых выборок).

Рис. 7. Показатели агрегации тромбоцитов с различными индукторами в группах аспиричувствительных и аспирирезистентных больных до эндоваскулярных вмешательств.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что у больных ИБС с низкой чувствительностью к аспирину степень снижения агрегации тромбоцитов недостаточна, что может отрицательно влиять на дальнейшее течение заболевания после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда и способствовать увеличению кардиальных осложнений в позднем послеоперационном периоде. Учитывая эти данные, следует рекомендовать проводить у всех больных, направляемых на эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда, оценку агрегационной способности тромбоцитов, что может позволить осуществление контролируемой и индивидуально избираемой терапии дезагрегантами.

Оптимизация дезагрегантной терапии В третью группу вошли 28 пациентов с выявленной резистентностью (или низкой чувствительностью) к двойной антиагрегантной терапии. В связи с этим была оценена возможность оптимизировать подготовку этих пациентов к ЧКВ. Для этого

18 пациентам (64,3%) из этой группы была увеличена нагрузочная доза аспирина до 300 мг и клопидогреля с 300 мг до 600 мг и у 10 больных (35,7%) с нестабильной стенокардией было проведено лечение более мощными антиагрегантами - абциксимабом или интегрилином. Агрегометрия показала, что высокая доза клопидогреля (600 мг) достоверно эффективнее в достижении оптимальных цифр агрегации тромбоцитов в период 24 часа в сравнении с дозой 300 мг ($p < 0,001$). Эти данные позволили провести коррекцию антитромбоцитарной терапии у аспиринрезистентных лиц путем добавления клопидогреля в дозе 600 мг/сутки, после чего у них было отмечено достоверное снижение агрегации тромбоцитов на 24,1% ($p = 0,05$).

Таким образом, повышение нагрузочной дозы аспирина до 300 мг и клопидогреля с 300 мг до 600 мг приводит к усилению антитромбоцитарной активности проводимой терапии. Среди исследуемых больных доза 600 мг клопидогреля обеспечивала более раннее и более выраженное подавление функции тромбоцитов. В отношении блокаторов гликопротеиновых Pb/IIIa рецепторов следует отметить, что они высокоэффективны при кратковременном внутривенном введении у больных, подвергаемых процедурам ЧКВ. В нашем исследовании при проведении ЧКВ абциксимаб (или интегрилин) вводили внутривенно сначала из расчета 0,25 мг/кг в течение 1 мин, затем со скоростью 10 мкг/мин в течение 12 ч в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. При этом было отмечено высокодостоверное снижение агрегации тромбоцитов уже в течение первого часа после введения препарата (рис.8).

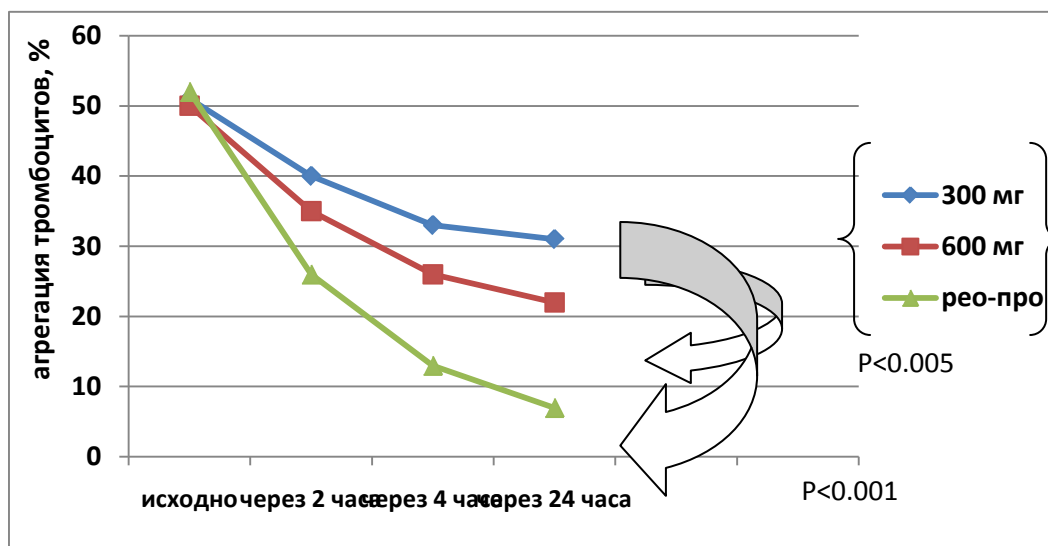


Рисунок 8. Сравнение эффективности различных нагрузочных доз клопидогреля по сравнению с абциксимабом.

Таким образом, была подтверждена эффективность и значимость применения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов (абциксимаба/интегрилина) перед ЧКВ.

За период госпитализации на фоне двойной антитромбоцитарной терапии побочные эффекты выявлены у 7 из 150 больных (4,6%), двум из которых потребовалась отмена клопидогреля. Больших кровотечений и других серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Влияние метаболического синдрома на результаты стентирования коронарных артерий. Количество тромбоцитов в крови пациентов с метаболическим синдромом и без него достоверно не различалось и составило 241 ± 24 тыс. и 220 ± 19 тыс. соответственно ($p > 0.05$). Вместе с тем, исходный уровень агрегации тромбоцитов между группами достоверно различался и составил $50 \pm 5,5$ % в группе с МС и $44 \pm 7,1$ % в группе без МС ($p = 0.03$). Через 2 часа после приема нагрузочной дозы клопидогреля 300 мг в сочетании с аспирином 100 мг усредненный

эффект реагирования в обеих группах был схожим: в группе с МС произошло снижение агрегации тромбоцитов до $47 \pm 4\%$, в группе без МС – до $40,2 \pm 4,3$. Через 24 часа после приема препаратов в группе с МС агрегация тромбоцитов составила $39 \pm 6.5\%$, в группе без МС – $29.1 \pm 5.8 \%$ ($p < 0.01$) (рис.9).

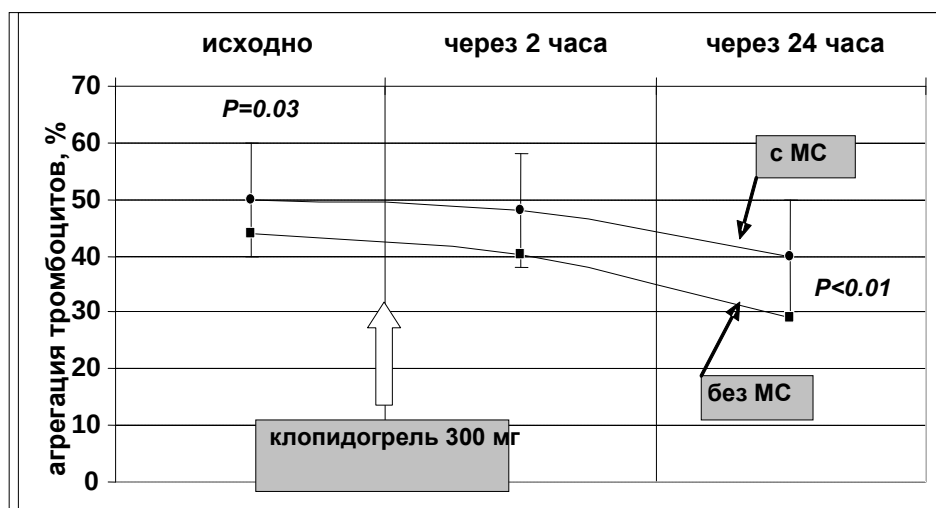


Рис. 9. Ответ на комбинированную дезагрегантную терапию в исследуемых группах.

При оценке эффективности примененной антиагрегантной терапии было выявлено, что в группе с МС оптимальный эффект был достигнут у 14 (30%) пациентов, субоптимальный – у 23 (52%) пациентов и недостаточный – у 8 (18%) пациентов, а в группе без МС – у 58 (55%), 42 (40%) и 6 (5%) пациентов соответственно (при сравнении сходных показателей в исследуемых группах - $p < 0.01$, $p = 0.01$, $p < 0.001$, соответственно). При анализе взаимосвязи признаков наличие МС в общей группе больных ($n = 45$) достоверно ассоциировалось с более низкой эффективностью комбинированной антиагрегантной терапии ($p = 0.01$)

Таким образом, наши исследования показали, что оптимальное решение вопросов профилактики атеротромбоза невозможно без

определения чувствительности тромбоцитов к аспирину и без мониторингового контроля за их функциональным состоянием.

Выводы:

1. Исходный уровень агрегации тромбоцитов в группе с метаболическим синдромом достоверно выше, чем в группе без него. Наличие метаболического синдрома ассоциируется с более низкой эффективностью комбинированной антиагрегантной терапии.
2. В группе с аспиринорезистентностью повышение нагрузочной дозы аспирина до 300 мг и клопидогреля в дозе 300 мг значительно увеличивает антиагрегантную активность проводимой терапии.
3. Высокая нагрузочная доза клопидогреля (600 мг), в сравнении с его стандартной дозой (300 мг), вызывает достоверное и оптимальное по степени выраженности снижения агрегации тромбоцитов через 3 часа после его приема.
4. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб или интегрелин), введенные внутривенно, вызывают высокодостоверное снижение агрегации тромбоцитов уже в течение первого часа после введения препарата.
5. Оптимальное решение вопросов профилактики атеротромбоза невозможно без определения чувствительности тромбоцитов к аспирину и без мониторингового контроля за их функциональным состоянием. Оптимизация антитромбоцитарной терапии рассматривает при обнаружении аспиринорезистентности (или низкой чувствительности) целесообразность увеличения нагрузочной дозы аспирина (до 300 мг) и назначения клопидогреля в дозе 600 мг или

следующей комбинации препаратов – аспирин 100 мг, клопидогрель 300 мг и один из блокаторов гликопротеиновых рецепторов.

Практические рекомендации:

1. Перед эндоваскулярными вмешательствами необходимо проводить исследование агрегационной способности тромбоцитов для выявления группы больных с наибольшим риском развития тромботических осложнений во время стентирования.
2. Для оптимизации подготовки больных ИБС к проведению плановой ЧКВ рекомендуется использование нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг и аспирина 100 мг.
3. При недостаточном антиагрегационном эффекте аспирина необходимо назначение комбинации аспирина 300 мг с клопидогрелем 300 мг за 24 часа до ЧКВ или аспирина 100 мг и клопидогреля 600 мг.
4. У больных с нестабильной стенокардией, направляемых на срочное ЧКВ, рекомендуется использовать ингибиторы I1b/IIa рецепторов в сочетании с аспирином 300 мг и клопидогрелем 300 мг.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Бокерия Л.А. Оптимизация результатов чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС с ожирением / Л.А. Бокерия, М.А. Керен, И.В. Ключников, Н.А. Чигогидзе, А.М. Закут // Креативная кардиология. – 2008. -№2. – с. 46-57.
2. Чигогидзе Н.А. Влияние метаболического синдрома на результаты стентирования коронарных артерий / Н.А. Чигогидзе, М.А. Керен, И.В. Ключников, А.М. Закут // Бюллетень сердечно-сосудистой хирургии. - 2009.- №1.- Том 10.- с.50-58.

3. Какителашвили М.А. Влияние сопутствующего метаболического синдрома на результаты агрегометрии у больных ИБС на фоне комбинированной антиагрегантной терапии / М.А. Какителашвили, Н.А. Чигогидзе, А.М. Закут и др.// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XII ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. - 2008 г.- Том 9. - № 3.- с. 145.
4. Чигогидзе Н.А. Эффективность антиагрегантной терапии в эндоваскулярном лечении ИБС стентами с противопролиферативными свойствами у больных с метаболическим синдромом / Н.А. Чигогидзе, М.А. Какителашвили, И.В. Ключников, А.М. Закут и др. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы XIV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. - 2008 г.- Том 9.-№6.- с. 207.
5. Керен М.А. Оценка факторов риска и предикторов развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с ожирением после эндоваскулярного лечения / М.А. Керен, Д.А. Асадов, Н.А. Чигогидзе, А.М. Закут // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Материалы ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. - 2009 г. - Том 10. - №3. - с.116.