

ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ: КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ



Медведева Е.А., Гелис Л.Г., Колядко М.Г., Русак Т.В., Шибeko Н.А., Евтух О.В.

Республиканский научно-практический центр «Кардиология», 2-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

elena-samonina@yandex.ru

Источник финансирования: отсутствует

Актуальность

Проблема определения функциональной активности тромбоцитов на фоне приема двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом остается дискуссионной. Несмотря на большое количество исследований по изучению взаимосвязи повторных сердечно-сосудистых событий с недостаточной чувствительностью к компонентам антиагрегантной терапии, место определения функциональной активности тромбоцитов в реальной клинической практике достаточно ограничено.

Цель

Определить распространенность высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) и оценить её клиническое и прогностическое значение у пациентов с нестабильной стенокардией (НС).

Материалы и методы

В исследование включено 373 пациента с НС, из которых Г1 представили 165 пациентов с эндоваскулярной стратегией лечения, Г2- 106 пациентов с хирургической реваскуляризацией и Г3- 102 человека с консервативной стратегией лечения (рис.1).



Рисунок 1. Характеристика пациентов для определения клинической и прогностической значимости высокой остаточной реактивности тромбоцитов

Агрегатограмма выполнялась на анализаторе Мультиплет с определением ASPI-теста и ADP- теста. Выполнение фармакогенетического тестирования выполнялось методом полимеразной цепной реакции для уточнения причин высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела (выявление полиморфизма гена CYP2C19). Для оценки морфофункционального состояния тромбоцитов и визуализации их внутрисосудистой активации использован метод атомно-силовой микроскопии (АСМ). Двойная антиагрегантная терапия клопидогрелом 75 мг и ацетилсалициловой кислотой назначалась на 12 месяцев.

Результаты

ВОРТ, несмотря на приём клопидогрела и АСК, выявлена у 48% пациентов с НС, из них снижение чувствительности к клопидогрелу отмечено в 38,6% случаев, снижение чувствительности к АСК зарегистрировано у 25,7% пациентов, у 16% выявлена двойная резистентность к клопидогрелу и АСК. Наличие высокой остаточной реактивности тромбоцитов приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения для всех пациентов с НС, независимо от метода лечения: ОР 1,380 (95%ДИ 1,062–1,801; $\chi^2=6,338$, $p=0,012$), а также риска повторного стентирования: ОР 1,340 (95%ДИ 1,071–1,670; $\chi^2=6,226$, $p=0,021$) (таб. 1)

Таблица 1. Клинические исходы в зависимости от наличия/отсутствия высокой остаточной реактивности тромбоцитов за 7 лет наблюдения

Осложнения	ВОРТ 1 (n = 165)	ВОРТ 0 (n = 208)	χ^2	p
Повторная НС, n (%)	96 (58 %)	102 (49%)	3,1	0,07
Инфаркт миокарда, n (%)	13 (7,9 %)	19 (9,1%)	0,180	0,667
Повторное стентирование, n (%)	64 (38,8 %)	56 (26,9%)	5,916	0,015
ОНМК, ТИА, n (%)	10 (6%)	5 (2,4%)	3,276	0,06
Сердечно-сосудистая смерть, n (%)	12 (7,3%)	20 (9,6%)	0,642	0,422
Комбинированная конечная точка за 7 лет, n (%)	119 (72%)	124 (60%)	6,338	0,012

Наличие высокой остаточной реактивности тромбоцитов, несмотря на приём клопидогрела и/или АСК выявлено у 52% пациентов в группе лиц с выполненным стентированием коронарных артерий, что приводит к увеличению риска повторных сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения в 2,802 раза (95%ДИ 1,238–6,344; $\chi^2=6,911$, $p=0,009$, $p=0,010$) (рис. 2).



Рисунок 2 Риск повторных сердечно-сосудистых осложнений в течение 7 лет наблюдения

В группе эндоваскулярного лечения тромбоз зоны стентирования развился у 10 (6%) пациентов на фоне антитромботической терапии клопидогрелом 75 мг и АСК 75 мг, причём большинство событий развилось в 1-й месяц после стентирования – 3,6%. Тромбоз стента был подтвержден методом коронароангиографии и наблюдался у пациентов с выявленной высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. У 2,4% лиц развились поздние тромбозы на фоне приёма дженерического клопидогрела. Независимыми предикторами риска развития тромбоза стента у пациентов с НС явились: AUC ADP-теста ≥ 75 U (чувствительность – 78%, специфичность – 75%; AUC 0,827; ОР 2,240; 95% ДИ 1,047–4,795), тропонин I $\geq 0,90$ нг/мл (чувствительность – 66%, специфичность – 80%; AUC 0,805; ОР 3,030; 95% ДИ 1,174–7,820), определенные на 2-е сутки после стентирования, и общая длина стентированного участка ≥ 60 мм (чувствительность – 72%, специфичность – 70%; AUC 0,830; ОР 7,597; 95% ДИ 1,181–48,877) (рис. 3, 4).

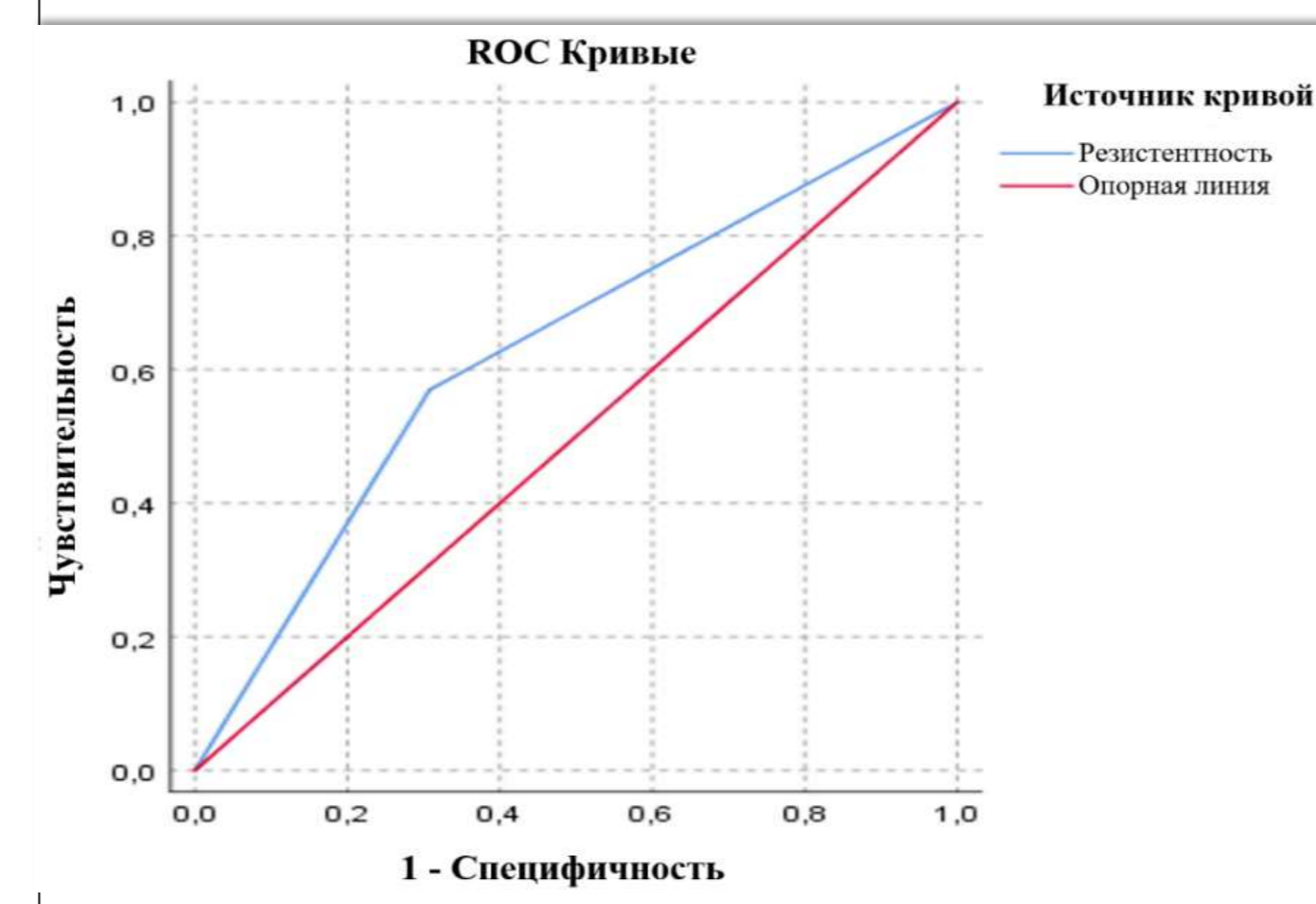


Рисунок 3 - ROC- анализ взаимосвязи общей высокой остаточной реактивности тромбоцитов и повторных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с эндоваскулярной стратегией лечения

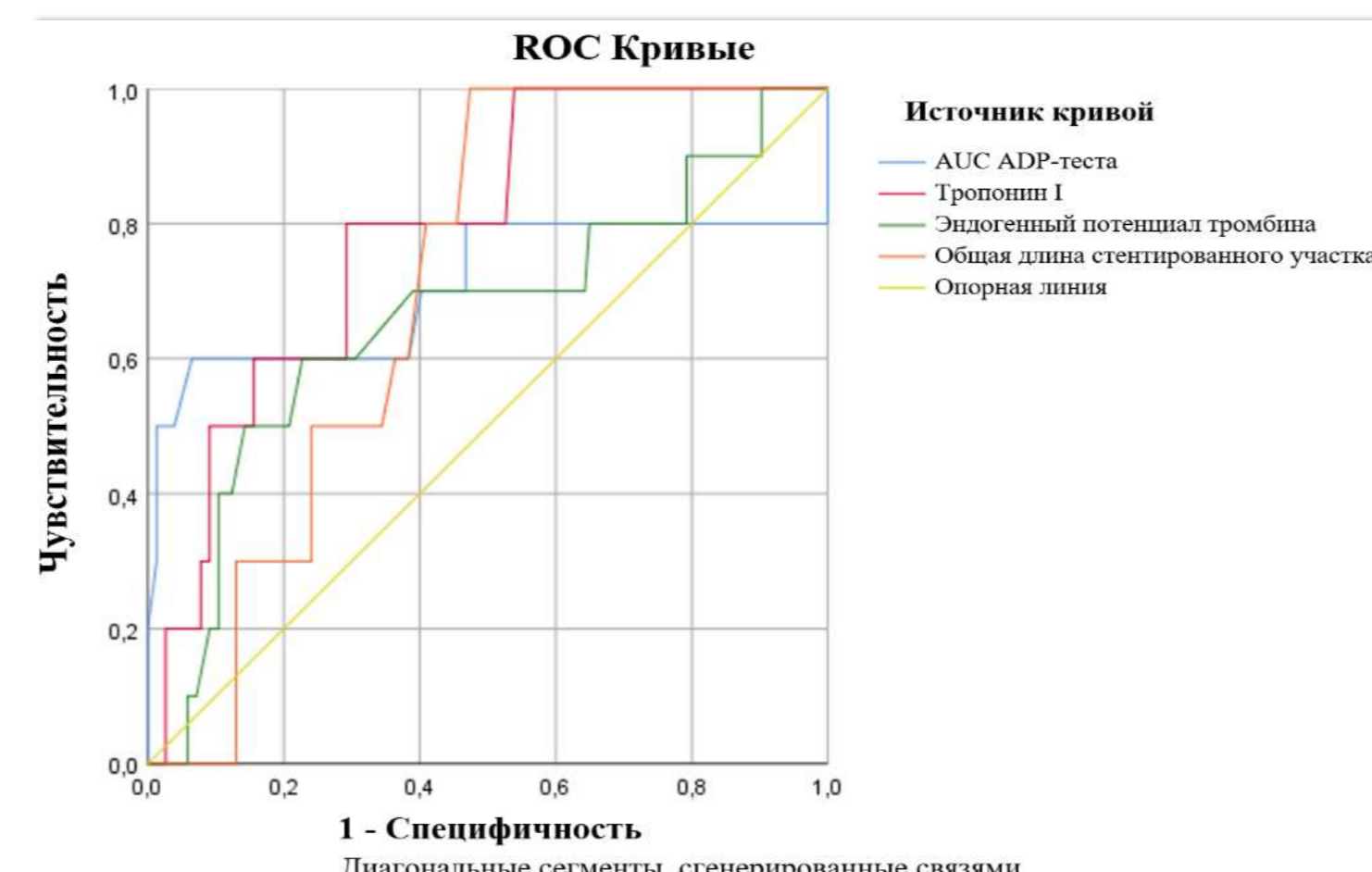


Рисунок 4 - ROC-кривые для предикторов тромбоза стента

Для пациентов из группы с выполненным коронарным шунтированием наличие двойной резистентности к клопидогрелу и АСК связано с развитием комбинированной конечной точки за 7 лет наблюдения: ОР 1,680 (95%ДИ 1,060–3,468; $\chi^2=5,8$, $p=0,03$). При оценке функции риска методом Log Rank (Mantel-Cox) рассчитан $\chi^2=5,001$, значимость $p=0,027$.

Пациенты с носительством аллеля А и генотипами GA, AA гена CYP2C19*2 характеризовались высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и развитием сердечно-сосудистых осложнений в 60% случаев против 8,1% пациентов без носительства данного аллеля (таб. 2).

Таблица 2. Оценка связи полиморфного варианта CYP2C19*2 с резистентностью к клопидогрелу

Показатель	Резистентные		Чувствительные		ОШ	95% ДИ	t	p	
	n	частота	n	частота					
Генотипы	GG	26	0,867	23	0,958	3,54	(0,37–33,98)	3,464	$1,073 \times 10^{-3}$
	GA	2	0,067	1	0,042	0,61	(0,05–7,15)	1,196	$2,373 \times 10^{-1}$
	AA	2	0,067	0	-	-	-	3,867	$3,081 \times 10^{-4}$
Аллели	G	54	0,900	47	0,979	5,22	(0,61–44,96)	4,982	$2,465 \times 10^{-6}$
	A	6	0,100	1	0,021	0,19	(0,02–1,65)		

Носительство аллеля T и вариант генотипа TT гена CYP2C19*17 связано с повышенной чувствительностью к клопидогрелу, что сопряжено с чрезмерным подавлением агрегации тромбоцитов по данным импедансной агрегатометрии и повышенным риском кровотечений (таб. 3).

Таблица 3. Оценка связи полиморфного варианта CYP2C19*17 с повышенной чувствительностью к клопидогрелу

Показатель	Резистентные		Чувствительные		ОШ	95% ДИ	t	p	
	n	частота	n	частота					
Генотипы	CC	14	0,467	7	0,292	0,47	(0,15–1,46)	3,932	$2,501 \times 10^{-4}$
	CT	13	0,433	12	0,500	1,31	(0,45–3,84)	1,465	$1,490 \times 10^{-1}$
	TT	3	0,100	5	0,208	2,37	(0,90–11,13)	3,341	$1,553 \times 10^{-3}$
Аллели	C	41	0,683	26	0,542	0,55	(0,25–1,20)	4,522	$1,6 \times 10^{-5}$
	T	19	0,317	22	0,458	1,83	(0,83–4,01)		

С помощью метода атомно-силовой микроскопии выявлено, что пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов характеризуются достоверно большей средней высотой клеток, средней высотой изолированных клеток, средней высотой кластера, а также более высоким % патологически активных клеток ($p=0,04$) в сравнении с пациентами с нормальными показателями агрегации тромбоцитов, что свидетельствует об активации тромбоцитарного ростка и возможности использования метода импедансной агрегатометрии для оценки остаточной реактивности тромбоцитов.

Выводы

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов выявлена у 46% у пациентов с нестабильной стенокардией на фоне антитромботической терапии клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой. Риск развития повторных коронарных событий у лиц с ВОРТ значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам ($p=0,0001$).