

О.Ю. Калугина<sup>1\*</sup>, В.П. Носов<sup>1</sup>, Н. Guzman<sup>2</sup>, R. Erbel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Университетская клиника г. Эссен, Германия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВОЙНОЙ ДЕЗАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

### Резюме

В статье рассмотрено состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа. Показана меньшая эффективность и большая частота резистентности к классической двойной дезагрегантной терапии у данных пациентов после стентирования коронарных артерий.

**Ключевые слова:** двойная дезагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, стентирование коронарных артерий.

### Abstract

The article reviews the state of vascular-platelet hemostasis in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type 2. It was shown the less efficiency and the higher incidence of resistance to the classic double antiplatelet therapy in these patients after coronary stenting.

**Key words:** dual antiplatelet therapy, coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, coronary stenting.

ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, АСК — ацетилсалициловая кислота.

Коронарные интервенционные вмешательства занимают всё большее значение в терапии острых и хронических форм ИБС, в том числе у больных с СД 2 типа. Важное значение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбоз коронарного стента, у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию, занимает эффективная, адекватная по длительности двойная антитромбоцитарная терапия [5, 7, 13]. Снижение эффективности классической двойной дезагрегантной терапии обусловлено как недостаточной длительностью лечения, особенно в случае стентов с лекарственным покрытием, низкой приверженностью пациента лечению, так и резистентностью к применяемым антитромбоцитарным средствам. Частота последней в случае АСК колеблется от 5 до 60% [1, 3, 11], а для клопидогреля, по данным разных авторов, она составляет от 12 до 40% [4, 6, 9, 17]. В ряде случаев наблюдается и двойная резистентность, частота которой, по данным А.М. Gog и соавт. (2008), достигает 6% [14]. Доказано, что наличие резистентности к компонентам двойной дезагрегантной терапии, наряду с сопутствующими СД, острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST, кардиогенным шоком, длиной и диаметром стента, является независимым фактором риска развития тромбоза стента [15]. Даже субоптимальный ответ

на дезагрегантную терапию может быть одной из причин сердечно-сосудистых осложнений у больных после перенесённого коронарного стентирования [8].

В настоящее время на рынке появились новые анти-тромбоцитарные средства (prasugrel, ticagrelor), которые готовы решить проблему резистентности к клопидогрелю и, возможно, связанного с ней риска развития тромбоза коронарного стента. Исследование PLATO (2013) показало, что нетиенопиридиновый обратимый ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тикагрелор, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД 2 типа, а также типа стента, достоверно уменьшает частоту развития позднего и подострого тромбоза стента у больных с острым коронарным синдромом в сравнении с тиенопиридиновым дезагрегантом необратимого действия клопидогрелем [10, 19]. Следует отметить, что резистентность к компонентам двойной анти-тромбоцитарной терапии рассматривалась либо у больных острыми и хроническими формами ИБС, подвергнутых коронарному стентированию, без нарушений углеводного обмена, либо у пациентов с СД 2 типа, которые занимали небольшую долю, что не позволяло в полной мере выявить особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в случае комбинации этих нозологических форм.

\* Контакты. E-mail: olgasamo@yandex.ru. Телефон: (834) 438-92-27

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп ( $M \pm m$ ), Me (25%; 75%)

Показатель	ИБС + СД 2 типа (n = 66)	ИБС (n = 80)
Возраст, годы	68,66 ± 1,37	64,65 ± 1,33
Мужчины, человек (%)	44 (67%)	63 (79%)
Женщины, человек (%)	22 (33%)	17 (21%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,3 [25,9;29,8]	27,1 [26,1;29,4]
Курение, человек (%)	да	18 (27%)
	в анамнезе	27 (41%)
	нет	21 (32%)
САД, мм рт. ст.	134,68 ± 4,6	132,2 ± 3,5
ДАД, мм рт. ст.	68,32 ± 2,4	74,6 ± 1,8
ЧСС, уд./мин	69,6 ± 1,6	65,4 ± 1,7

**Целью исследования** было уточнение состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и эффективности двойной дезагрегантной терапии у больных ИБС с сопутствующим СД 2 типа, подвергнутых коронарному стентированию.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование, проводившееся на базе Университетской клиники г. Эссена (ФРГ), были включены 146 пациентов после перенесённой чрескожной коронарной ангиопластики, в ходе которой было проведено стентирование коронарных артерий. Они были распределены на две группы. В 1-ю (основную) группу включено 66 пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа (мужчин — 44, женщин — 22, средний возраст — 68,66 ± 1,37 года). Анамнез СД 2 типа составлял от 0 до 18 лет, средняя продолжительность — около 9 лет. 24 (36%) пациента находились на инсулинотерапии, остальные получали терапию оральными антидиабетическими препаратами в виде двух- и однокомпонентной терапии, при этом 55% больных не достигали индивидуального целевого уровня  $HbA_{1c}$ . 2-ю группу (сравнения) составили 80 пациентов с ИБС без нарушений углеводного обмена (мужчин — 63, женщин — 17, средний возраст — 64,65 ± 1,33 года). Критериями исключения из исследования были непереносимость АСК и/или клопидогреля; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе; терапия оральными антикоагулянтами, в том числе новыми; геморрагический синдром в анамнезе; обширное оперативное вмешательство в течение последнего месяца перед коронарным стентированием; количество тромбоцитов менее  $100 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ ; концентрация гемоглобина менее 100 г/л.

В структуре обследованных, вошедших в 1-ю группу, наблюдались нестабильная и стабильная стенокардия у 10 (15%) и 41 человек (62%) соответственно, не Q и Q-инфаркт миокарда у 14 (21%) и 1 (2%) соответственно, при этом у 14 (21%) пациентов был отмечен ре-

стеноз ранее имплантированного стента. Во 2-й группе также преобладали пациенты с нестабильной и стабильной стенокардией — 33 (41%) и 27 (34%) соответственно, а не Q и Q-инфаркт миокарда наблюдался у 12 (15%) и 8 (10%) больных соответственно.

Пациенты обеих групп страдали артериальной гипертензией, в связи с которой проводилась комбинированная антигипертензивная терапия (ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция, высокоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, диуретики), позволившая достичь целевых значений офисного артериального давления. Больным в обеих группах выполнена селективная коронарография, на основании которой рассчитывался показатель шкалы SyntaxScore, который составил 16 [7;16] баллов в 1-й и 7 [7;19] баллов во 2-й группе ( $p = 0,39$ ) (табл. 1). Перед коронарной ангиопластикой и стентированием все пациенты получали нагрузочную дозу АСК (Aspirin®) 500 мг внутривенно и клопидогреля (Плавикс®) 600 мг внутрь. Интраоперационно использовался нефракционируемый гепарин 70 ЕД/кг внутривенно болюсно. 4 (6%) пациента 1-й группы и 6 (7,5%) больных 2-й группы в день проведения стентирования коронарных артерий получали абциксимаб (РеоПро®) внутривенно 0,25 мг/кг болюсно (за 10–60 мин до коронарной ангиопластики), а затем инфузионно, со скоростью 10 мкг/мин в течение 12 ч. Всего пациентам в 1-й группе имплантировано 147 стентов (2,33 ± 0,23), из них 50 (34%) — стенты длиной менее 20 мм, которые были установлены 38 больным (58%). Количество стентов длиной более 20 мм составило 97 (66%), они были имплантированы 28 пациентам (42%). В группе сравнения было имплантировано 170 стентов (2,12 ± 0,23), из них 105 (62%) — стенты длиной менее 20 мм, которые были имплантированы 58 больным (72,5%). Количество стентов длиной более 20 мм составило 65 (38%), они были имплантированы 45 пациентам (56%). Не выявлено достоверных различий в среднем количестве установленных стентов между группами, при этом в группе сравнения достоверно чаще имплантировались стенты длиной менее 20 мм ( $\chi^2 = 7,96$ ,  $p = 0,0048$ ), в то время как у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2 типа преобладали стенты длиной более 20 мм ( $\chi^2 = 7,29$ ,  $p = 0,0069$ ). В обеих группах преобладали стенты с лекарственным покрытием (80% vs 71%): сиролимус-покрытые (Cypher — Cordis (Johnson & Johnson) и Orsiro (Biotronik)), эверолимус-покрытые (Xience V и Xience Prime (Abbott Vascular), Promus и Taxus Element (Boston Scientific)); зотаролимус-покрытые (Resolute Integrity (Medtronic)). В качестве голометаллических стентов использовались PRO-Kinetic (Biotronik).

Пациенты после коронарного стентирования получали двойную дезагрегантную терапию АСК (Тромбо АСС®) 100 мг/сутки и клопидогрель 75 мг/сутки. Исключение составили 2 пациента в основной группе, у которых наблюдалась непереносимость АСК. Всем больным проводилось исследование индуцированной агрегации тромбоцитов цельной крови импедансометрическим ме-

тодом с использованием многоканального компьютерного агрегометра Multiplate (Verum Diagnostica GmbH; Roche Diagnostics International Ltd.) с использованием в качестве индукторов дифосфатной соли АДФ (Roche Diagnostics International Ltd.) в конечной концентрации  $5 \cdot 10^{-6}$  М (ADP-тест) и пептид, активирующий рецепторы тромбина тромбоцитов-6 (Roche Diagnostics International Ltd.) в конечной концентрации  $32 \cdot 10^{-6}$  М (TRAP-6-тест) [16]. Ингибирование АСК активности циклооксигеназы-1 тромбоцитов оценивалось при помощи ASPI-теста с арахидоновой кислотой (Roche Diagnostics International Ltd.) в конечной концентрации  $1 \cdot 10^{-5}$  М. На полученных агрегатограммах оценивались: площадь под агрегационной кривой, степень (LT) и скорость агрегации (SL). Исследования агрегации тромбоцитов проводились через 48 ч и 30 дней от момента назначения двойной дезагрегантной терапии. Критериями резистентности к АСК и клопидогрелю являлись значения площади под агрегационной кривой  $\geq 505$  отн. ед. мин (в случае ASPI-теста) и  $\geq 607$  отн. ед. мин (в случае ADP-теста) соответственно.

Полученные в ходе исследования результаты обрабатывались статистически общепринятыми методами статистики на компьютере IBM PC при помощи пакета прикладных программ для обработки медицинской и биологической информации Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения определялся при помощи критериев Вилка–Шапиро ( $n < 30$ ) и Колмогорова–Смирнова ( $n \geq 30$ ). В том случае, если распределение признаков было приближенно к нормальному, при описании

результатов применялись среднее значение (M) и ошибка средней (m) в формате  $M \pm m$ . Признаки, не имевшие приближенно нормального распределения, описывались при помощи медианы (Me) и межквартильного размаха — значения 25-го и 75-го перцентилей. Результаты в таком случае представлялись в виде Me [25p;75p]. При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя зависимыми и независимыми группами использовались парный и непарный t-критерии Стьюдента, а при непараметрическом — критерии Вилкоксона и Вилкоксона–Манна–Уитни соответственно. Различия между долями оценивали при помощи критерия  $\chi^2$  в таблицах сопряженности  $2 \times 2$ . Для определения связи между демографическими, клиническими, лабораторными показателями использовались методы корреляционного анализа для параметрических и непараметрических критериев — критерии Пирсона и Спирмена соответственно. Достоверными считали различия и корреляции при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 48 ч терапии АСК и клопидогрелем у пациентов с ИБС, подвергнутых коронарному стентированию, наблюдалась дезагрегация тромбоцитов во всех тестах без каких-либо статистически значимых различий между группами в случае АДФ и арахидоновой кислоты. В то же время отмечена достоверно более высокая скорость агрегации тромбоцитов в ходе TRAP-6-теста у пациентов с сопутствующим СД 2 типа (на 14,73%,  $p = 0,044$ ) (табл. 2). По данным теста с АДФ не выявлено различий между группами по частоте отсутствия эффективной клопидогрель-индуцированной дезагрегации через 48 ч от начала двойной дезагрегантной терапии (19 (28,8%) пациентов в 1-й группе и 22 (27,5%) — во 2-й группе,  $p = 0,05$ ). Указанные данные противоречат результатам работы R.K. Sharma и соавт. (2013), показавшей удвоенный риск развития резистентности к клопидогрелю у больных с коронарным стентированием в случае сопутствующего СД [16]. В то же время, по данным ASPI-теста с арахидоновой кислотой, резистентность к АСК статистически значимо преобладала в 1-й группе (13 (49,7%) пациентов vs 10 (12,5%),  $p = 0,007$ ). Не выявлено достоверных различий в частоте комбинированной резистентности между группами (6 (9%) vs 5 (6,25%) больных). На 30-е сутки двойной дезагрегантной терапии статистически значимых различий между группами не зарегистрировано, за исключением достоверно более высокой скорости агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ (на 21,51%,  $p = 0,008$ ) в 1-й группе (табл. 3). При анализе агрегатограмм пациентов каждой из групп в динамике не отмечено статистически значимых различий к 30-му дню двойной антитромбоцитарной терапии в 1-й группе по всем исследуемым тестам, в то время как у пациентов 2-й группы, обусловленной как клопидогрелем, так и АСК (уменьшение площади под агрегационной кривой на 10,74% ( $p = 0,046$ ) и степени агрегации на 12,54% ( $p = 0,049$ ) в случае АДФ, а также скорости агрегации на 13,73% ( $p = 0,029$ ) в случае арахидоновой кислоты) (табл. 2, 3). Отсутствует достоверная

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС с СД 2 типа и без него через 48 ч после коронарного стентирования

Показатель	ИБС + СД 2 типа (n = 66)	ИБС (n = 80)	P
<b>Тромбоциты, <math>10^9 \text{ л}^{-1}</math></b>	217 ± 8,5	220 ± 10,1	0,77
<b>ADP-тест</b>			
Площадь под агрегационной кривой, отн. ед. • мин	376,00 [225,00; 691,00]	402,00 [220,00; 613,00]	0,882
LT, отн. ед.	74,60 [42,40; 113,30]	73,15 [41,60; 108,00]	0,780
SL, отн. ед./мин	9,30 [6,50; 16,30]	9,8 [5,80; 14,30]	0,684
<b>ASPI-тест</b>			
Площадь под агрегационной кривой, отн. ед. мин	219,00 [106,00; 431,00]	210,50 [134,50; 325,00]	0,636
LT, отн. ед.	41,60 [24,00; 73,90]	41,8 [27,40; 63,40]	0,589
SL, отн. ед./мин	5,70 [4,20; 9,40]	5,80 [4,40; 7,75]	0,992
<b>TRAP-6-тест</b>			
Площадь под агрегационной кривой, отн. ед. мин	922,50 ± 53,18	871,29 ± 35,11	0,371
LT, отн. ед.	148,78 ± 8,71	144,7 ± 6,06	0,655
SL, отн. ед./мин	25,39 ± 1,66	22,13 ± 0,88	0,044

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС с СД 2 типа и без него через 30 суток после коронарного стентирования

Показатель	ИБС + СД 2 типа (n = 46)	ИБС (n = 57)	p
<b>Тромбоциты, 10<sup>9</sup> л<sup>-1</sup></b>	224 ± 6,9	223 ± 8,3	0,82
<b>ADP-тест</b>			
<b>Площадь под агрегационной кривой, отн. ед.·мин</b>	303,00 [207,00; 402,00]	363,50 [250,00; 490,00]	0,254
<b>LT, отн. ед.</b>	52,15 [42,40; 113,30]	65,00 [41,60; 108,00]	0,195
<b>SL, отн. ед./мин</b>	7,85 [6,50; 16,30]	8,25 [5,80; 14,30]	0,721
<b>ASPI-тест</b>			
<b>Площадь под агрегационной кривой, отн. ед. мин</b>	215,00 [182,00; 302,00]	177,00 [125,00; 337,00]	0,070
<b>LT, отн. ед.</b>	45,80 [34,10; 53,30]	36,80 [27,40; 60,80]	0,138
<b>SL, отн. ед./мин</b>	6,20 [5,90; 9,90]	5,10 [4,10; 7,30]	0,008
<b>TRAP-6-тест</b>			
<b>Площадь под агрегационной кривой, отн. ед. мин</b>	896,00 ± 25,50	870,00 ± 51,30	0,990
<b>LT, отн. ед.</b>	140,40 ± 4,70	143,80 ± 1	0,442
<b>SL, отн. ед./мин</b>	26,40 ± 1,40	22,75 ± 1,50	0,41

связь между параметрами сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, частотой развития резистентности к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии и формой ИБС, а также видом терапии СД 2 типа (пероральные антидиабетические средства различных классов, инсулинотерапия, а также их комбинации), что совпадает с результатами, полученными Z. Arıturk и соавт. (2013), анализировавшего влияние АСК [14].

## Выводы

Сочетание ИБС и СД 2 типа сопровождается меньшей эффективностью и большей частотой резистентности к компонентам двойной антитромбоцитарной терапии у больных, подвергнутых коронарному стентированию, что может служить основанием как необходимости контроля агрегации тромбоцитов с целью индивидуализации терапии, так и активного использования новых дезагрегантов в данной группе пациентов.

А

## Список литературы

1. Айнетдинова Д.Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST / Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов // Рацион. фармаколог. в кардиологии. 2008. № 2. С. 23–29.
2. Знаменская И.А. Агрегация тромбоцитов и некоторые регуляторные механизмы тромбоцитарного гемостаза у больных нестабиль-

3. Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелю) у больных со стабильными формами ишемической болезни сердца и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 Ставрополь, 2007. 23 с.
4. Хорев Н., Мамот А., Залозный Д., Шойхет Я. Персонализация анти-тромбоцитарной терапии при резистентности к клопидогрелю // Проблемы клинической медицины. 2012. № 1. С. 134–139.
5. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / F. Kushner, M. Hand, S. Smith et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54, № 23. P. 2205–2241.
6. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning» / D. Holmes et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56, № 4. P. 321–341.
7. ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline) / R. Wright, J. Anderson, C. Adams [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2011. - Vol. 57, № 19. - P. 1920–1959.
8. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity / P. Gurbel et al. // Circulation. 2003. Vol. 107, № 23. P. 2908–2913.
9. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate / L. Bonello et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 56, № 12. P. 919–933.
10. DiNicolantonio, J.J. Inactivations, deletions, non-adjudications, and downgrades of clinical endpoints on ticagrelor: serious concerns over the reliability of the PLATO trial // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 168, № 4. P. 4076–4080.
11. Effect of hypoglycemic drugs on aspirin resistance in patients with diabetes mellitus / Z. Arıturk et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2012. Vol. 16, № 5. P. 617–621.
12. Effects of chronic kidney disease on platelet response to antiplatelet therapy in acute myocardial infarction patients / J. Deng et al. // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012. Vol. 92, № 38. P. 2674–2676.
13. Grove E.L. Antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease // Dan. Med. J. 2012. Vol. 59, № 5. P. B4506.
14. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents / A. Gori, R. Marcucci, A. Migliorini et al. // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52, № 9. P. 734–739.
15. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting / J. Iqbal, W. Sumaya, V. Tatman et al. // EuroIntervention. 2013. Vol. 9, № 1. P. 62–69.
16. Platelet function testing to predict hyporesponsiveness to clopidogrel in patients with chest pain seen in the emergency department / R. Sharma, S. Erickson, R. Sharma et al. // Vasc. Health Risk Manag. 2013. Vol. 9. P. 187–193.
17. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies. The RESPOND study / P. Gurbel et al. // Circulation. 2010. № 121. P. 1188–1199.
18. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention / M. Price et al. // JAMA. 2011. Vol. 305, № 11. P. 1097–1105.
19. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial / P. Steg, R. Harrington, H. Emanuelsson et al. // Circulation. 2013. Vol. 128, № 10. P. 1055–1065.