

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ВЫСОКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ ДЕЗАГРЕГАНТАМИ

Мазур Н. А., Ломоносова А. А., Золозова Е. А., Саятина Е. В., Чигинева В. В.

Цель. Оценить у больных стенокардией величины остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) и возможность ее коррекции на терапии дезагрегантами.

Материал и методы. В исследование было включено 40 больных ИБС в возрасте до 70 лет с достаточным контролем АД и при отсутствии противопоказаний для дезагрегантов. Обследование больных включало: общее клиническое обследование, определение общего и биохимического анализов крови, агрегации тромбоцитов в условиях слепого метода. В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л. После включения в исследование больные случайным образом разделялись на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность аспирина (тромбо АСС 100 мг) с Плагрилом (клопидогрель 75 мг), а также плавикса 75 мг с Плагрилом. Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно – спустя не менее трех недель. Перевод больных после 3-х недельной терапии одним из препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». На последнем этапе больные получали два дезагреганта (тромбо АСС и Плагрил).

Результаты. ОРТ выше целевого уровня (более 46%) на фоне приема кишечнорастворимой формы аспирина в дозе 100 мг выявлена у 72,5% больных. При переходе на терапию клопидогрелем почти у половины из них (16 чел.) был достигнут целевой уровень ОРТ. Из оставшихся с резистентностью 13 больных (32,5%) у 8 чел. последняя была преодолена на комбинированной терапии аспирином и Плагрилом. Таким образом, в конечном итоге только у 5 больных (12,5%) имелась резистентность к обоим препаратам.

Монотерапия клопидогрелем не привела к снижению реактивности тромбоцитов до целевого уровня у 14 больных (35%). Из них только у одного аспирином оказал достаточный эффект.

Заключение. С помощью световой агрегометрии высокая ОРТ наиболее часто выявляется на терапии кишечнорастворимой формой аспирина (72,5%), на терапии клопидогрелем (Плагрилом или плавиксом) значительно реже – у 35% ($p < 0,001$). Только у 12,5% больных имелась резистентность к обоим

препаратам (аспирину и клопидогрелю). Преодоление ее, вероятно, возможно с помощью новых дезагрегантов из группы тиенопиридинов (например, прасугрел) или с помощью блокаторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 74-78

Ключевые слова: ИБС, реактивность, резистентность, тромбоциты, аспирин, клопидогрель.

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва, Россия.

Мазур Н. А. * – д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой кардиологии РМАПО МЗ РФ, Ломоносова А. А. – аспирант кафедры кардиологии, Золозова Е. А. – к. м. н., доцент кафедры кардиологии, Саятина Е. В. – к. м. н., ассистент кафедры кардиологии, Чигинева В. В. – к. м. н., доцент кафедры кардиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mazur@land.ru, 123995, ул. Баррикадная, 2/1.

ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АД – артериальная гипертензия; ЦОГ-1 – циклооксигеназа-1; АДФ – аденозиндифосфат; ДИ – доверительный интервал; ЧКВ – чрескожное вмешательство (на коронарных артериях); ИМ – инфаркт миокарда; ОКС – острый коронарный синдром.

Рукопись получена 9.07.2012

Принята к публикации 16.07.2012

Многочисленные исследования продемонстрировали, что торможение активности тромбоцитов с помощью дезагрегантов снижает частоту возникновения кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта головного мозга. Положительные результаты терапии регистрируются только у одной трети больных ИБС, следовательно, у большинства сохраняется риск развития перечисленных конечных точек. Предполагается, что повышение эффективности данной терапии может быть достигнуто в результате создания новых, более эффективных и безопасных препаратов.

Вместе с тем, остается не ясным, при какой степени подавления активности тромбоцитов в наибольшей степени обеспечивается профилактика тромбообразования. На основании ретроспективного анализа отдаленных результатов терапии предлагаются целевые уровни ингибирования агрегационной реактивности тромбоцитов [1]. Больные, у которых на терапии этот уровень не достигается, относятся к группе с резистентностью к действию дезагреганта или имеющих высокую остаточную реактивность тромбоцитов (ОРТ). Изучению ОРТ на терапии дезагрегантами в последние годы

было посвящено много исследований. Но при этом практически не проводились исследования, в которых осуществлялся бы поиск оптимальных путей её контроля. Все попытки в основном сводились к увеличению дозы клопидогреля, так как уже было известно, что повышенные дозы аспирина (более 75–150 мг) не улучшали результаты терапии.

Целью данного исследования была оценка величины ОРТ на терапии кишечнорастворимой формой аспирина, клопидогрелем (оригинальный препарат и его дженерик), а также комбинации аспирина и Плагрила с помощью метода «кроссовер» в одной группе больных стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

В исследование было включено 40 больных в возрасте до 70 лет, у которых имелась хроническая ИБС с достаточным уровнем контроля повышенного артериального давления (в соответствии с принятыми рекомендациями) и при соблюдении следующих условий: наличия письменного информированного согласия на участие в исследовании и на выполнение его требований, отсутствие противопоказаний для приема дезаг-

регантов, а также при согласии больного не курить, хотя бы в день сдачи крови на анализы.

Критерии исключения: наличие нестабильной стенокардии, язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки (в т.ч. в анамнезе), хронического гастрита с частыми обострениями, рефлюкс-эзофагита, геморрагий в анамнезе, перенесенного инсульта (геморрагического или неизвестной этиологии), непереносимости аспирина или бронхиальной астмы, пароксизмальной или постоянной формы тахикардий, фибрилляции предсердий, синкопальных состояний, застойной сердечной недостаточности, психических заболеваний, алкоголизма, наркомании, цирроза печени, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода, содержания в крови тромбоцитов менее $100 \times 10^{12}/л$ или более $450 \times 10^{12}/л$, гематокрита менее 25% или гемоглобина менее 100 г/л, повышенного содержания трансаминаз (выше верхней границы нормы в 3 раза), почечной недостаточности (креатинин в крови выше 120 мг%), а также в случае приема больным нестероидных противовоспалительных средств, антикоагулянтов.

Лабораторные методы обследования: исходно и в конце наблюдения определяли содержание в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз, креатинина, общий анализ крови, включая тромбоциты. Агрегация тромбоцитов изучалась с помощью светового лазерного агрегометра «Биола» в условиях слепого метода на каждом этапе наблюдения (лаборатория клеточной адгезии Российского кардиологического научно — производственного комплекса — д.б.н. Л.И. Бурячковская). В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л.

Клинические и инструментальные методы обследования: опрос на наличие стенокардии, трехкратное измерение АД на доминантной руке в положении сидя, ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях, суточная регистрация ЭКГ и АД.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом РМАПО МЗ РФ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики. До включения в исследование у всех больных было получено письменное информированное согласие.

Результаты

После включения в исследование больные случайным образом разделялись на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность аспирина (тромбо АСС 100 мг, фирма Ланнахер) с Плагрилом (клопидогрель 75 мг, фирма «Доктор Реддис»), а затем плавикса (клопидогрель 75 мг, фирма «Санофи-Авентис») с Плагрилом. Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно, спустя не менее трех недель. Перевод больных после 3-х недельной

терапии одним из препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». На последнем этапе больные получали два дезагреганта (тромбо АСС и Плагрил). В исследовании было учтено, что уменьшение ингибиции тромбоцитов сопровождается непропорциональной инактивацией ЦОГ-1, восстановление функции тромбоцитов после отмены аспирина происходит непропорционально быстро (в течение 3–4 дней). Тиенопиридины ингибируют АДФ-зависимую функцию тромбоцитов в результате необратимой модификации рецептора тромбоцитов $P2U_{12}$ под воздействием метаболитов короткого действия, образующихся в печени при участии энзимов Р-450. Образование метаболитов клопидогреля зависит от ряда факторов, среди разных больных торможение АДФ-зависимой функции тромбоцитов варьируемо. Поэтому сравнительная оценка действия дезагрегантов у небольшого количества больных из разных групп может приводить к ошибочным выводам. Из-за линейного отношения между инактивацией $P2U_{12}$ и торможением АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов восстановление этой функции после отмены клопидогреля происходит спустя 7–8 дней, т.е. после появления новой генерации клеток.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Statistica 6. Результаты представлены в виде $M \pm m$, медианы, 25% и 75% квартилей и определения доверительного интервала (ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты оценки сравнительной эффективности изучавшихся препаратов с учетом величины ОРТ более 46% представлены в таблице 1. В связи с отсутствием значимых различий в эффективности плавикса и Плагрила (величины ОРТ составили 40,7% и 44,8%, соответственно, $p > 0,05$), полученные данные рассматривались совместно.

Сохранение остаточной реактивности выше целевого уровня или наличие т.н. резистентности к монотерапии дезагрегантом на фоне приема кишечнорастворимой формы в дозе 100 мг выявлено у 72,5% обследованных. При переходе на терапию клопидогрелем почти у половины из них (16 чел.) был достигнут целевой уровень ОРТ. Из оставшихся 13 больных (32,5%) с резистентностью у 8 чел. последняя была преодолена на комбинированной терапии аспирином и клопидогрелем. Таким образом, в конечном итоге только у 5 больных (12,5%) имела место резистентность к обоим препаратам, включая также их комбинацию.

Монотерапия клопидогрелем больных, включенных в исследование (40 чел.), не привела к снижению реактивности тромбоцитов до целевого уровня у 14 больных (35%). Из них только у одного аспирин оказал достаточный эффект. В этом случае эффективной была также комбинация двух препаратов.

Однако в общей группе, когда на последнем этапе наблюдения комбинация Плагрила с аспирином назна-

Таблица 1

ОПТ на терапии дезагрегантами

	Аспирин (тромбо ACC)	Клопидогрель (плавикс или Плагрил)	Комбинация (Плагрил и аспирин)
Число больных	40	50	39
M±m	59±13%*	43±21%*	39±24%*
Me	55%	40%	43%
25–75 квартили	51–66%	34–52%	26–48%
ДИ 95%	55–62%	39–47%	34–43%
Число больных с ОПТ более 46%	29 чел (72,5%)	19 чел (38%)	12 чел (31%)

Примечание: статистически значимые различия (*) по степени влияния на агрегационную реактивность тромбоцитов определены на фоне терапии аспирином по сравнению с терапией клопидогрелем ($p < 0,001$) и комбинацией препаратов из двух групп ($p < 0,000001$).

чалась всем больным, у 31% из них уровень ОПТ оказался выше 46%. При этом медиана составила 52%, а превышение отрезной точки в среднем составило 9%, т.е. было весьма небольшим. Эти данные послужили основанием для дополнительного анализа с целью выявления т.н. терапевтического окна в действии препаратов при проведении повторных измерений величины ОПТ во время длительного лечения больных. Критерием его определения предлагается использовать величину доверительного интервала (ДИ) колебаний показателя ОПТ, которые в группе с ОПТ выше 46% и меньше этого уровня у абсолютного большинства больных не превысили 10% (табл. 1). Поэтому верхняя граница терапевтического окна, по нашим данным, может достигать 55% (табл. 2).

При анализе эффективности дезагрегантов с учетом терапевтического окна результативность терапии возросла, включая комбинированную терапию (до 90%), однако из-за относительно небольшого числа наблюдений различия в этой группе оказались статистически недостоверными (табл. 3).

Обсуждение

Мета-анализ данных, полученных в 6 исследованиях, в которых наблюдалось 3059 больных после ЧКВ, показал, что частота конечных точек (смерть, ИМ, тромбоз стента) достоверно увеличивалась при возрастании величины ОПТ [1]. Однако остается неясным, с какой степенью торможения агрегационной реактивности тромбоцитов ассоциируется положительное действие данной терапии. Впервые в 2010 г были представлены согласованные критерии определения высокой ОПТ на терапии дезагрегантами [2]. В отдельно взятых исследованиях критерии определения высокой ОПТ с помощью т.н. отрезной точки достаточно близки (43% – 50%). Однако предсказательная роль величины ОПТ в отношении ближайшего и отдаленного прогноза в разных исследованиях оценивается неоднозначно [3, 4]. При анализе данных с помощью другого подхода также было выявлено наличие связи между величинами ОПТ, разделенными по квартилям, с риском плохого

прогноза: в группе с самой низкой ее величиной (I квартиль) конечные точки были зарегистрированы у 5,8% больных, у больных со II квартили – у 6,9%, из III квартили – у 10,9%, а из IV квартили – у 15,8% ($p < 0,001$).

Из множества предлагаемых методов при их сравнительной оценке в исследовании N.J. Breet et al. [5] было показано, что только световая агрегометрия, Verify Now и Platelet works позволяют выделять больных с высоким риском возникновения конечных точек.

На агрегационную активность тромбоцитов влияет много факторов: стабильность состояния больного с заболеваниями, обусловленными атеротромбозом (например, наличие ОКС или стабильной стенокардии), возраст и пол больного, сахарный диабет, ожирение. Недавно были опубликованы данные, свидетельствующие о том, что курение усиливает дезагрегационный эффект клопидогреля [6, 7]. Ведется также активная дискуссия относительно влияния генотипа больного на агрегацию тромбоцитов. В частности, в исследовании TRITON TIMI-38 было показано, что у носителей аллеля LoF CYP2C19*2 более часто регистрируются неблагоприятные конечные точки, включая тромбоз стента, чем среди больных с другим генотипом. Но остается не ясным, насколько данный генотип, независимо от реактивности тромбоцитов, оказывает отрицательное влияние на частоту возникновения сосудистых событий на терапии дезагрегантами, хотя A. L. Beitelshes [8], подводя итоги проведенных исследований по определению значения генотипа в терапии больных, приходит к заключению об отсутствии превосходства такого подхода по сравнению с обычной практикой.

Проблема преодоления недостаточного ответа пока не получила разрешения в соответствующих исследованиях. В исследованиях Von Beckerath N. et al. [9] и Mehta S. R. et al. [10] было установлено, что клопидогрель в повышенных дозах (первая нагрузочная – 600 или 300 мг, а в дальнейшем – 150 или 75 мг) у больных ОКС после ЧКВ при наблюдении в течение 30 дней не повлиял значимо на исходы, но при этом на большей дозе достоверно увеличилось количество больших кровотечений.

Таблица 2

Эффективность дезагрегантов с учетом терапевтического окна (ОПТ < 55%)

	Аспирин	Клопидогрель	Комбинация
Общее число наблюдений	40	50	39
Число больных с ОПТ до 55%	25 чел (62,5%)	39 чел (78%)	35 чел (89,7%)
M±m	45±10%	38±15%	35±21%
Me	48%	38%	36%
25–75 квартили	39–51%	32–45%	25–46%
ДИ 95%	42–48%	35–40%	31–40%
		p = 0,001	p = 0,004

Примечание: статистически значимые различия в степени влияния на агрегационную реактивность тромбоцитов определены на фоне терапии аспирином по сравнению с терапией клопидогрелем (p=0,001) и комбинацией препаратов из двух групп (p = 0,004).

Таблица 3

Сравнительная оценка результатов терапии дезагрегантами при использовании отрезной точки или «терапевтического окна»

	Аспирин	Клопидогрель	Комбинация
Число больных (%) с ОПТ < 46%	27,5%	62%	69%
Число больных (%) с терапевтическим окном < 55%	62,5%	78%	89,7%
	p<0,00001	p<0,01	p=0,2

Внедрение новых препаратов не всегда позволяет повысить эффективность длительной дезагрегационной терапии. В исследовании TRITON-TIMI 38 было установлено, что прасугрел в большей степени, чем клопидогрель, снижает риск кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда и инсульта у больных ОКС с ЧКВ (9,9% и 12,1%, p<0,001). В то же время прасугрел достоверно увеличил риск больших кровотечений (на 32%). В итоге, препарат не обеспечил снижения общей смертности при сравнении с клопидогрелем [11].

Учитывая вариабельность показателя агрегации тромбоцитов у разных больных, наиболее адекватная сравнительная оценка действия препаратов в малых группах может быть обеспечена в случае проведения исследования у одних и тех же больных в условиях слепого метода определения реактивности тромбоцитов *in vitro*. В случае оценки препаратов в разных группах требуется включить в исследование очень большое количество больных, чтобы уменьшить влияние на агрегацию тромбоцитов отдельно взятых факторов.

В настоящее время неизвестно, имеется ли большая польза от терапии, основанной на индивидуальном выборе препарата с учетом величины ОПТ. Впервые попытка решения указанной проблемы продемонстрирована в двух небольших исследованиях [12, 13], в которых были получены данные, свидетельствующие, что повышение дозы клопидогреля у больных с высокой остаточной реактивностью приводит к улучшению ближайших исходов (в первые 30 дней) у больных после ЧКВ на коронарных артериях. Однако в большом исследовании GRAVITAS [14] при сравнении эффективности клопидогреля в дозе 150 или 75 мг в день у больных с высокой ОПТ при наблюдении в сроки

до 6 мес. не было обнаружено различий в частоте событий, связанных с возникновением ишемии органов. Но, несмотря на прием повышенной дозы препарата, при повторном (спустя 1 мес.) исследовании у 40% больных сохранялась высокая ОПТ. Следовательно, такой путь оптимизации терапии не является успешным.

В нашей работе при соблюдении перечисленных требований с помощью световой агрегометрии была дана оценка влияния ингибитора тромбоксана A_2 (аспирина) и ингибитора АДФ рецепторов (плавикса и его дженерика — Плагила) на реактивность тромбоцитов, а также продемонстрирован другой подход в преодолении высокой ОПТ, который предполагает в случае неэффективности одного класса дезагреганта переход на другой, а в случае отсутствия эффекта на монотерапии — назначение комбинации двух препаратов из разных групп. Кроме того, у больных, получающих кишечнорастворимую форму аспирина и имеющих высокую ОПТ, следует оценить также его эффективность при оральном приеме (рассасывание во рту 100–125 мг обычного аспирина), так как при этом, по нашим данным, наблюдается более выраженное торможение реактивности тромбоцитов [15].

В случае недостаточного эффекта комбинации двух дезагрегантов, вероятно, следует прибегать к назначению нового препарата, который считается более эффективным (например, прасугрел). В нашей стране разрешен к применению тикагрелол. Однако высказывается сомнение в его большей, чем у клопидогреля, дезагрегационной активности при лечении больных, перенесших ОКС, в течение первого года. Некоторое его преимущество было получено, в основном, в двух из множества центров, принимавших участие в исследовании PLATO. В этих странах, как оказалось при повторной

проверке, качество проведения исследования не отвечало ныне существующим требованиям [16].

Предлагаемые отрезные точки для определения высокой ОРТ были определены у больных после ЧКВ на коронарных артериях, и заключение о наличии резистентности тромбоцитов выносилось на основании однократного определения ОРТ. Вместе с тем, вопрос о стабильности данного показателя не был решен в надлежащих исследованиях. В нашем исследовании проводилось повторное определение агрегационной активности тромбоцитов в связи с тем, что оно было организовано по методу «кросс-овер». Это позволило установить, что воспроизводимость величины ОРТ ниже отрезной точки у одних и тех же больных невысокая, хотя воспроизводимость усредненных данных в группе в целом высокая. Индивидуальные колебания величины ОРТ выше отрезной точки, спустя 1, 3, 6 и 12 недель, не превышали 12% и в среднем составили 6%, что находится в пределах предложенного терапевтического окна.

Литература

1. Brar S.S., Ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (19), 1945–54.
2. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 919–33.
3. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 151–59.
4. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 59–66.
5. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *J. Am. Med. Assoc.* 2010; 303: 754–62.
6. Bliden K.P., Di Chiara J., Looxman L. et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 531–33.
7. Desai N.R., Mega J.L., Jiang S. et al. Interaction between cigarette smoking and clinical benefit of clopidogrel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1273–8.
8. Beilshies A.L. March 29, 2012, www.thelancet.com.
9. Von Beckerath N., Rastrati A., Wiekorek A. et al. A double-blind, randomised study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1814–9.
10. Mehta S.R., Bassand J.P., Chrolavicius S. et al. CURRENT-OASIS 7 investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 930–42.
11. TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Heart J.* 2009; 30: 1753–63.
12. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1742–50.
13. Geisler T., Zurn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 59–66.
14. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. GRAVITAS investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomised trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2011; 305: 1097–105.
15. Lomonosova A.A., Mazur N.A., Zolozova E.A., et al. Residual platelet reactivity during therapy with inhibitors of cyclooxygenase or adenosine diphosphate receptors. *Rational Pharmacother. Card.* 2012; 8 (2): 168–72. Russian (Ломоносова А.А., Мазур Н.А., Золозова Е.А. с соавт. Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8 (2): 168–72).
16. Serebruany V.L. Viewpoint: Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thrombosis and Haemostasis* 2011, 105: 752–9.

Antiaggregant therapy and reduction of high residual platelet reactivity

Mazur N.A., Lomonosova A.A., Zolozova E.A., Sayutina E.A., Chigineva V.V.

Aim. To assess the levels of residual platelet reactivity (RPR) and its potential correction by antiaggregant therapy in patients with angina.

Material and methods. The study included 40 patients with coronary heart disease (CHD), aged under 70 years, with adequate blood pressure control and no contraindications for antiaggregant therapy. All participants underwent general clinical examination, general blood assay, blood biochemistry, and platelet aggregation assessment (blind method). ADP (5 mkmol/l) was used as an aggregation inductor. The patients were randomised into two groups, to compare the antiaggregant activity of aspirin (thrombo ASS 100 mg) vs. plavril (clopidogrel 75 mg), and plavix (75 mg) vs. plavril (75 mg). Platelet aggregation was assessed at baseline and at least three weeks later. After three weeks of the initial therapy, the patients were switched to another therapy arm (cross-over). Finally, all patients were receiving two antiaggregants (thrombo ASS and plavril).

Results. During the therapy with enteric coated aspirin (100 mg), RPR above the target level (>46%) was observed in 72,5%. After switching to clopidogrel therapy,

Поэтому мы предлагаем использовать «терапевтическое окно» для повторной оценки эффективности дезагреганта. Последнее, по нашему мнению, может быть представлено величиной доверительного интервала, который был получен при статистическом анализе результатов исследования и составил в среднем менее 10%. Исходя из этого, терапевтическое окно при оценке ОРТ на фоне лечения больного дезагрегантами следует расширить до 55%.

В настоящее время определение прогноза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями основывается на учете многих факторов, к которым, вероятно, следует также присоединить высокую ОРТ. Хотя уже сейчас к группе очень высокого риска можно отнести больных с рефрактерной стенокардией, у которых необходимо использовать индивидуально подобранный эффективный дезагрегант, либо, при невозможности оценки агрегационной реактивности тромбоцитов, им показано назначение двойной дезагрегантной терапии, обеспечивающей наиболее частое снижение ОРТ до целевого уровня.

target RPR levels were achieved in almost 50% (n=16). Among remaining resistant patients (n=13; 32,5%), 8 achieved target RPR while receiving a combination of aspirin and plavril. Therefore, only 5 patients (12,5%) were resistant to both medications.

Clopidogrel monotherapy did not reduce RPR to target levels in 14 patients (35%). In this group, aspirin was effective only in one patient.

Conclusion. High RPR levels were more prevalent during the treatment with enteric coated aspirin (72,5%), compared to clopidogrel therapy (plavril or plavix; 35%; $p<0,001$). Only 12,5% of the participants were resistant to both medications (aspirin and clopidogrel). Overcoming this resistance could be possible with the use of new thienopyridine antiaggregants (prasugrel) or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors.

Russ J Cardiol 2012, 4 (96): 74-78

Key words: coronary heart disease, reactivity, resistance, platelets, aspirin, clopidogrel.

Russian Medical Academy of Post-diploma Education, Moscow, Russia.