

Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Предварительные результаты открытого, рандомизированного, сравнительного исследования ЗЕВС

Ю.И. Гринштейн¹, Е.А. Савченко², И.В. Филоненко¹, И.Ю. Гринштейн¹, А.А. Савченко³

¹ГОУ ВПО Красноярская государственная медицинская академия им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого;

²Краевая клиническая больница; ³Сибирский федеральный университет. Красноярск, Россия

Zylt in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft surgery. Preliminary results of an open, randomized, comparative ZEUS Study

Y. I. Grinstein¹, E.A. Savchenko², I.V. Filonenko¹, I.Yu. Grinstein¹, A.A. Savchenko³

¹V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical Academy; ²Regional Clinical Hospital; ³Siberian Federal University. Krasnoyarsk, Russia

Цель. Изучить влияние клопидогрела (Зилта) в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (АСК) на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз; определить частоту лабораторной резистентности к этим препаратам и 3-месячный прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Материал и методы. У 94 мужчин с ИБС в возрасте 45–72 лет и исходно повышенной индуцированной агрегацией тромбоцитов с АДФ 5мМ (иАТ_{АДФ}) и адренином (иАТ_{Адр}) 10 мкг/мл была выполнена рандомизация для терапии Зилтом (n=44) в дозе 75 мг/сут. или АСК (n=50) в дозе 75–100 мг/сут. У всех больных до АКШ, на 12–14 сутки и через 3 месяца после АКШ определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Пациенты, не реагирующие на 2-недельную терапию одним из препаратов, были отнесены к группе резистентных к антиагреганту. В течение 3-месячного наблюдения оценивали частоту нежелательных коронарных событий, отслеживали осложнения лекарственной терапии.

Результаты. Отмечена положительная динамика сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза на терапии Зилтом или АСК: уровень фибриногена на Зилте достоверно ниже такового на терапии АСК; на 12–14 сутки и спустя 3 месяца после АКШ у 100 % больных Зилт достоверно снизил интенсивность иАТ_{АДФ}; лабораторная резистентность отсутствует. Нестабильная стенокардия, острый ИМ и смертельные исходы не наблюдались. На терапии АСК у 24 % (n=12) пациентов иАТ_{АДФ} через 12–14 дней и 3 месяца оставалась высокой (резистентные к АСК), а у 76 % (n=38) понизилась в 3 раза (чувствительные к АСК). Большие или малые кровотечения, аллергические реакции на терапии Зилтом и АСК отсутствовали.

Заключение. При лечении Зилтом не было случаев лабораторной резистентности к препарату после АКШ; прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий более благоприятный.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, Зилт, ацетилсалициловая кислота, резистентность к антиагрегантам.

Aim. To compare clopidogrel and acetylsalicylic acid (ASA) on vasculo-platelet and coagulation hemostasis; to assess the prevalence of laboratory resistance to these agents; and to study 3-month prognosis in coronary heart disease (CHD) patients after coronary artery bypass graft (CABG) surgery.

Material and methods. In total, 94 CHD patients, 45-72-year-old males with initially elevated platelet aggregation with ADPH 5mM (PAADPH) and adrenalin 10 mcg/ml (PAAdr), were randomized into two treatment groups, receiving clopidogrel (75 mg/d; n=44) or ASA (75-100 mg/d; n=50). In all participants, parameters of vasculo-platelet and coagulation hemostasis were measured before CABG, 12-14 days and 3 months after CABG. The patients not responding to two-week monotherapy were regarded as resistant. During three-month follow-up

period, the incidence of adverse coronary events and pharmacotherapy complications were assessed.

Results. Positive dynamics of vasculo-platelet and coagulation hemostasis was observed during clopidogrel or ASA treatment: fibrinogen level was significantly lower in clopidogrel group than in ASA group; 12–14 days and 3 months after CABG, induced PAADPH intensity was significantly reduced in 100% of the patients receiving clopidogrel; no laboratory resistance was observed. No cases of unstable angina, acute myocardial infarction, or death were registered. In those receiving ASA, induced PAADPH was elevated in 24% (n=12) 12–14 days and 3 months after CABG (ASA-resistant subjects), and in 76% (n=38) in reduced by three times (ASA-sensitive subjects). Major or minor hemorrhages, allergic reactions to clopidogrel or ASA were not registered.

Conclusion. In patients after CABG, no cases of laboratory resistance to Clopidogrel (“Zyllt”, KRKA) were registered; moreover, cardiovascular prognosis was better in clopidogrel group.

Key words: Coronary heart disease, coronary artery bypass graft surgery, Clopidogrel, acetylsalicylic acid, anti-aggregant resistance.

Антиагреганты являются ключевой группой лекарственных препаратов, рекомендуемых для профилактики неблагоприятных сосудистых событий у пациентов с коронарной патологией атеросклеротического генеза, в т.ч. после коронарной реваскуляризации. Чаше больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) после аортокоронарного шунтирования (АКШ) назначают ацетилсалициловую кислоту (АСК) [1]. Прием АСК в дозе 75–650 мг/сут. в течение 48 часов от проведения АКШ снижал риск развития инфаркта миокарда (ИМ) на 48 %, инсульта на 50 %. При назначении препарата через 48 часов от начала проведения операции, послеоперационная смертность снижалась недостоверно [2]. В последние годы появляется все больше информации о наличии у больных резистентности к АСК, обсуждаются способы оптимальной диагностики аспиринорезистентности, вероятные механизмы развития. Согласно литературным данным резистентность к АСК встречается в 5–45 % случаев [3–6]. В исследованиях, изучающих агрегацию тромбоцитов при помощи световой агрегометрии (в качестве агониста используется арахидоновая кислота), резистентность к АСК составила 6 % [95 % доверительный интервал (ДИ) 0 %-12 %]. В работах, основанных на применении функциональных анализаторов, средняя распространенность резистентности к АСК оказалась существенно выше – 26 % [95 % ДИ 21 %-31 %] [7].

Пациенты с лабораторной резистентностью к АСК относятся к группе риска по развитию нежелательных коронарных событий, особенно это касается больных после реваскуляризации.

В связи с этим все большую актуальность приобретают исследования по изучению эффективности и безопасности тиаенопиридинов у больных ИБС после АКШ.

Целью настоящего исследования стало изучение влияния клопидогрела (Зилт, КРКА, Словения) по сравнению с АСК на сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз, а также установление частоты лабораторной резистентности к этим препаратам, и 3-месячного прогноза у больных ИБС после АКШ – открытое, рандомизированное,

сравнительное исследование ЗЕВС (Зилт у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после АКШ).

Материал и методы

Под наблюдением находились 134 пациента с ИБС мужского пола в возрасте 45–72 лет – основная группа (ОГ). Систолическая дисфункция – фракция выброса (ФВ) <45 % диагностирована у 15 пациентов.

Критериями включения в исследование служили стабильная стенокардия II–IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов, предстоящая операция АКШ, мужской пол, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: острый ИМ (ОИМ), нестабильная стенокардия (НС), почечная недостаточность (креатинин плазмы >160 ммоль/л), печеночная недостаточность, аллергия на тиаенопиридины или АСК, необходимость применения прямых и непрямых антикоагулянтов. Группа контроля (ГК) состояла из 32 доноров. Перед включением в исследование до АКШ у пациентов изучали гемостаз на фоне отмены АСК и тиаенопиридинов в течение 7–10 дней. У 94 пациентов с исходно повышенной по сравнению с контролем агрегацией тромбоцитов (АТ) с аденозиндифосфатом (АДФ) 5мМ и адреналином (Адр) 10 мкг/мл была выполнена рандомизация для терапии Зилтом в дозе 75 мг/сут. (n=44) или АСК в дозе 75–100 мг/сут. (n=50). У всех больных до АКШ, а также на 12–14 сутки и через 3 месяца после АКШ определяли показатели гемостаза.

Изучали параметры сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: подсчет числа тромбоцитов; спонтанная и индуцированная АТ (сАТ и иАТ) на агрегометре “Биола” (индукторы: АДФ 5мМ, Адр 10 мкг/мл); концентрация фактора Виллебранда (ФВ) [8,9]. Пациенты, не реагировавшие согласно агрегометрии на 2-недельную терапию одним из препаратов (АСК или клопидогрел), были отнесены к группе резистентных к антиагреганту.

О состоянии коагуляционного гемостаза судили по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового отношения (ПО), результаты которых выражали в виде нормализованного отношения (н.отн.); концентрации фибриногена (г/л); уровню растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК, мг/%) [7,8].

В процессе 3-месячного наблюдения за пациентами оценивали частоту нежелательных коронарных событий: появление стенокардии, ИМ или коронарная смерть. Отслеживались также осложнения лекарственной тера-

Таблица 1

Сравнение показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС до АКШ и терапии антиагрегантами (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	ГК (n=32)		До терапии АСК (n=50)		До терапии Зилтом (n=44)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214,00	180,00–270,00	205,00	187,00–255,50	222,50	193,00–257,00
сАТ, усл.ед.	1,30	1,13–1,43	1,60	1,20–2,20	1,67	1,21–2,45
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001,	
иАТ _{Адф} , %	47,0	41,5–64,5	49,0	40,0–69,0	50,5	42,0–61,5
иАТ _{Адр} , %	44,5	26,0–57,0	53,0	42,5–68,0	53,0	41,5–62,9
ФВ, %	100,0	81,0–116,0	123,0	106,0–166,0	127,0	102,5–150,5
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,01	
Фибриноген, г/л	2,20	2,00–2,70	3,10	2,90–4,00	3,10	2,70–3,60
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
РФМК, мг%	3,50	3,00–6,00	12,00	8,50–17,00	15,00	11,00–21,00
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001, p ₂ <0,05	
АЧТВ, н.о.	1,10	1,00–1,11	1,00	1,00–1,10	1,05	0,98–1,16
ПО, н.о.	1,00	0,97–1,00	1,00	1,00–1,10	1,00	1,00–1,10
						p ₁ <0,05, p ₂ <0,05

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями ГК; p₂ – между АСК и Зилтом.

пии: малые и большие кровотечения, аллергические реакции.

При статистической обработке материала описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Ме) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C₂₅ и C₇₅). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Различия между исследуемыми параметрами гемостаза у больных ИБС до и после операции АКШ определяли по U критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

Результаты

В группе пациентов, до АКШ рандомизированной для терапии Зилтом, достоверно повышен по сравнению с ГК уровень сАТ, ФВ, фибриногена и РФМК, а также ПО (таблица 1). Аналогичные изменения до АКШ наблюдаются у пациентов, рандомизированных для терапии АСК. Исходные показатели гемостаза в сравниваемых группах до начала терапии Зилтом и АСК практически идентичны. После операции АКШ через 12–14 дней лечения Зилтом и АСК в обеих группах отмечено снижение интенсивности АТ с АдФ (АТ_{Адф}) и Адр (АТ_{Адр}) (таблица 2). Уровень понижения иАТ_{Адф} и иАТ_{Адр} более выражен на терапии Зилтом, чем АСК (p<0,05). ФВ имеет тенденцию к увеличению в обеих группах по сравнению с исходным уровнем и ГК, однако на терапии Зилтом он достоверно ниже, чем при лечении АСК. Из показателей коагуляционного гемостаза обращает внимание повышение уровня фибриногена, РФМК, ПО и понижение АЧТВ

в обеих группах по сравнению с исходным уровнем и ГК. Количественный уровень фибриногена на двухнедельной терапии Зилтом достоверно ниже такового на терапии АСК.

Через 3 месяца лечения Зилтом показатели иАТ_{Адф} остаются достоверно пониженными по сравнению с исходным уровнем и ГК, но вместе с тем более высокими при сравнении с 2-недельной терапией данным препаратом (таблица 3). ФВ при Зилте приближается к норме, а при АСК достигает таковой. Отмечается положительная динамика восстановления коагуляционных показателей: фибриноген, РФМК и ПО приближаются к норме.

При более детальном персонализированном анализе установлено, что на 12–14 сутки применения Зилта у 100 % больных достигнуто понижение интенсивности иАТ_{Адф} (рисунок 1). Лабораторной резистентности к Зилту не установлено. В то же время на терапии АСК к 12–14 дню не у всех пациентов понижалась иАТ_{Адф}, а у ряда пациентов АТ оставалась высокой и даже превышала таковую до назначения АСК (рисунок 2). Очевидно, что пациенты с ИБС на терапии АСК в зависимости от влияния препарата на иАТ_{Адф} разделились на две группы, а именно резистентных и чувствительных к АСК. У 12 (24 %) пациентов иАТ_{Адф} на терапии АСК через 12–14 дней и 3 месяца оставалась высокой, а у 38 (76 %) понизилась в 3 раза (рисунок 3).

Спустя 3 месяца после АКШ у 24 % пациентов продолжает сохраняться резистентность к АСК, а на терапии Зилтом иАТ_{Адф} достоверно понижается, и случаев резистентности к препа-

Таблица 2

Сравнение показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС после АКШ через 2 недели лечения АСК или Зилтом (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	ГК (n=32)		АСК (n=50)		Зилт (n=44)	
	1	2	3	4	5	6
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214,00	180,00–270,00	308,00	249,00–363,50	303,00	240,00–341,00
сАТ, усл.ед.	1,30	1,13–1,43	1,30	1,10–1,40	1,30	1,10–1,60
иАТ _{АдФ} , %	47,0	41,5–64,5	24,5	18,0–40,0	11,1	6,5–19,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001, p ₂ <0,05	
иАТ _{АдР} , %	44,5	26,0–57,0	21,0	8,0–34,0	32,0	19,0–46,0
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,01, p ₂ <0,001	
ФВ, %	100,0	81,0–116,0	176,0	152,0–193,0	142,0	126,0–155,0
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05, p ₂ <0,05	
Фибриноген, г/л	2,20	2,00–2,70	4,40	4,00–5,70	4,00	3,45–4,55
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001, p ₂ <0,01	
РФМК, мг%	3,50	3,00–6,00	25,00	22,00–27,00	23,50	18,50–26,00
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001, p ₂ <0,001	
АЧТВ, н.о.	1,10	1,00–1,11	1,00	0,94–1,10	1,00	0,96–1,10
			p ₁ <0,05		p ₁ <0,001, p ₂ <0,05	
ПО, н.о.	1,00	0,97–1,00	1,10	1,00–1,20	1,15	1,00–1,18
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,05	
						p ₁ <0,001

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями ГК; p₂ – между АСК и Зилтом.

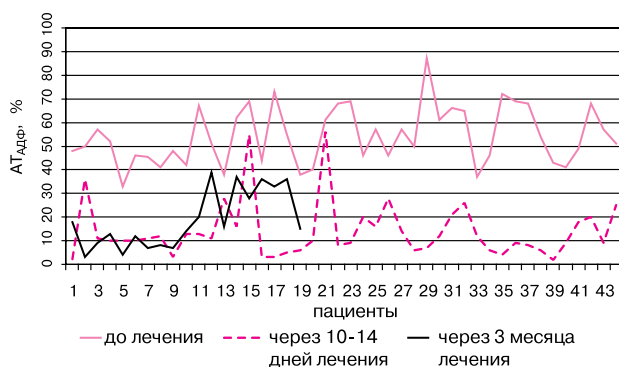


Рис. 1 АТ_{АдФ} до и на фоне терапии Зилтом (n=44).

рату у пациентов не установлено. Особо следует отметить отсутствие коронарных событий (НС, ОИМ) и смертельных исходов на терапии Зилтом за период наблюдения. В то время как при лечении АСК у 1 пациента на втором месяце наблюдения развился ОИМ, обусловленный окклюзией артерио-венозного шунта, подтвержденный шунтографией. У этого пациента в течение трех месяцев наблюдения регистрировалась лабораторная резистентность к АСК.

Больших или малых кровотечений, аллергических реакций на терапии Зилтом в дозе 75 мг/сут. или АСК в дозе 75–100 мг/сут. не было.

Обсуждение

Исследование показало, что в ОГ до АКШ на фоне отмены антиагрегантов (“отмывочный период”) отмечаются изменения в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза, прояв-

ляющиеся умеренным эндотелиозом и активацией внутрисосудистого свертывания. У подавляющего большинства больных выявлены высокие АТ_{АдФ} и АТ_{АдР}. Эти изменения гемостаза могут способствовать серьезному тромботическому риску особенно в послеоперационном периоде.

Спустя 2 недели на терапии Зилтом у 100 % пациентов было достигнуто достоверное уменьшение интенсивности иАТ_{АдФ}, причем у некоторых пациентов интенсивность АТ уменьшается в 5–6 раз. Несмотря на сохраняющиеся изменения в коагуляционном и сосудистом звеньях гемостаза, обусловленных искусственным кровообращением и операционным стрессом, уменьшение интенсивности иАТ_{АдФ} на терапии Зилтом снижает тромботический риск, а значит, предотвращает развитие ранних послеоперационных тромбозов артериовенозных шунтов и артериальных кондуитов.

У 24 % пациентов, лечившихся АСК на 12–14 сутки после АКШ была диагностирована лабораторная резистентность к препарату, которая сохранялась в течение 3 месяцев наблюдения, что позволило отнести этих пациентов к группе тромботического риска. Не исключено, что гипоксия, свойственная ИБС и хронической сердечной недостаточности способствует нарушению функционального состояния тромбоцитов и развитию резистентности к АСК. Это в первую очередь касается больных, имеющих генетические предпосылки для формирования резистентности к АСК, такие как полиморфизм гликопротеинов мембраны, коллагеновых рецепторов, ФВ или единичных

Таблица 3

Сравнение показателей плазменного и тромбоцитарного гемостаза у больных ИБС после операции АКШ на фоне 3-месячного лечения АСК или Зилтом (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	ГК (n=32)		АСК (n=16)		Зилт (n=19)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	214,00	180,00–270,00	236,00	206,00–261,00	220,00	82,00–350,00
сАТ, усл.ед.	1,30	1,13–1,43	1,60	1,45–1,80	1,76	1,47–1,90
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,001	
иАТ _{АдФ} , %	47,0	41,5–64,5	22,0	13,5–42,0	15,0	9,1–36,0
			p ₁ <0,01		p ₁ <0,001	
иАТ _{АдР} , %	44,5	26,0–57,0	18,0	12,5–44,5	39,3	20,0–56,0
ФВ, %	100,0	81,0–116,0	110,0	80,0–147,0	137,0	114,0–142,0
					p ₁ <0,01	
Фибриноген, г/л	2,20	2,00–2,70	3,45	2,70–3,80	3,30	2,70–4,40
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
РФМК, мг%	3,50	3,00–6,00	11,50	7,00–15,00	12,00	8,00–14,00
			p ₁ <0,001		p ₁ <0,001	
АЧТВ, н.о.	1,10	1,00–1,11	1,03	0,99–1,10	1,00	0,96–1,10
ПО, н.о.	1,00	0,97–1,00	1,00	0,95–1,00	1,00	1,00–1,15
					p ₁ <0,05	

Примечание: p₁ – статистически достоверные различия с показателями ГК; p₂ – между АСК и Зилтом.

нуклеотидных полиморфизмов [10]. Например, полиморфизм PLA2 гликопротеина IIIa (b-субъединицы) в нескольких исследованиях был связан с повышенным риском тромботических осложнений, в частности, раннего тромбоза стента и ИМ, а также с недостаточным ответом на антитромбоцитарную терапию. Эта связь была особенно заметна у пациентов с повышенным уровнем фибриногена, что подчеркивает связь полиморфизма гена с микроокружением [11–13]. В популяции пациентов с ИБС как до, так и после АКШ уровень фибриногена был повышен по сравнению с ГК. Также обсуждаются иные возможные механизмы резистентности к АСК, среди них обусловленные биодоступностью (низкая приверженность лечению, неадекватная доза, плохая абсорбция в кишечнике, взаимодействие с нестероидными противовоспалительными препаратами) или функциональным состоянием тромбоцитов [10,14].

Безусловно, что АСК не самый сильный анти-тромботический агент, т. к. уменьшает риск сердечно-сосудистых событий не более чем на 20 %, а при остром коронарном синдроме возможно на 40–50 % [15,16].

Использование клопидогрела – большое достижение антитромбоцитарной терапии. В известном исследовании CAPRIE (Clopidigrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) Клопидогрел сравнивали с 325 мг/сут. АСК у пациентов с атеросклеротическим заболеванием [17]. На терапии клопидогрелем по сравнению с АСК было отмечено

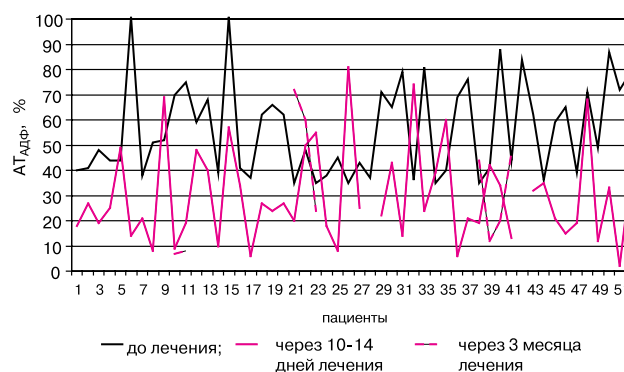


Рис.2 АТ_{АдФ} до и на фоне терапии АСК (n=50).

снижение на 8,7 % относительного риска смерти, ишемического инсульта или ИМ. Это особенно ценная информация с учетом того, что в качестве контроля использовалась АСК, которая сама имеет выраженный эффект по сравнению с плацебо. Преимущества клопидогрела над АСК особенно выражены в группе больных повышенного риска, в частности, с реваскуляризацией в анамнезе. У пациентов в исследовании CAPRIE с ишемическими осложнениями в анамнезе до события, по поводу которого они включались, также установлена особо выраженная польза от клопидогрела по сравнению с АСК [18]. Дополнительным достоинством клопидогрела, согласно результатам настоящего исследования, является отсутствие лабораторной резистентности к препарату у пациентов после АКШ.

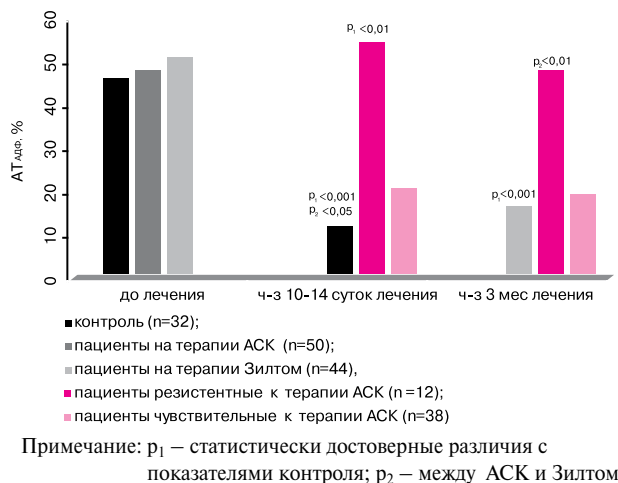


Рис. 3 Динамика $AT_{адф}$ у больных ИБС после АКШ на терапии Зилтом и АСК.

Большое значение придается клиническим исходам при приеме АСК и клопидогрела. Изучали распространенность аспиринорезистентности у пациентов со стабильной ИБС, влияние аспиринорезистентности на клинические исходы при проспективном наблюдении и значение клопидогрела в предупреждении крупных кардиоваскулярных событий у аспиринорезистентных больных [19].

Функцию тромбоцитов определяли у 234 пациентов со стабильной ИБС методом PFA-100 с использованием картриджей коллаген и/или Адр; коллаген и/или АДФ. Средняя длительность наблюдения составила $20,6 \pm 6,9$ месяцев. Первичные конечные точки — ИМ, НС, инсульт и сердечная смерть. Аспиринорезистентность обнаружена у 22,2 % (n=52). За период наблюдения крупные кардиоваскулярные события зарегистрированы у 8 пациентов (15,0 %) с аспиринорезистентностью и у 20 (11,0 %) среди чувствительных к АСК больных (p=0,269). Особо следует отметить, что частота кардиоваскулярных событий возрастала у аспиринорезистентных пациентов после отмены клопидогрела. У 11 больных развились серьезные кардиоваскулярные события после отмены клопидогрела (p<0,001). Риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у аспиринорезистентных и аспириночувствительных пациентов (по результатам PFA-100) оказался сопоставимым. По мере наблюдения распространенность аспиринорезистентности возрастала. Позитивная роль клопидогрела в этом исследовании сомнений не вызывает [19].

Было убедительно показано, что 27,4 % резистентных к АСК больных стабильной ИБС имели повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — 15,6 % vs 5,3 %; относительный риск 3,12; 95 % ДИ 1,65–5,91 (p<0,001). Независимыми предикторами крупных неблагоприятных клинических исходов были аспиринорезистентность, сахарный диабет, предшествующий ИМ и сниженный уровень гемоглобина [20]. При оценке значения аспиринорезистентности в развитии крупных, неблагоприятных коронарных событий на протяжении 1 года у пациентов с ОИМ, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Исследование показало, что аспиринорезистентность после ЧКВ является независимым и значимым предиктором неблагоприятных коронарных исходов у пациентов с ОИМ после ЧКВ [21].

Заключение

Очевидно, что более слабая антиагрегантная активность АСК, наличие у части пациентов к ней резистентности и связь таковой с неблагоприятными коронарными событиями все более побуждают использовать клопидогрел, а также комбинации клопидогрела с АСК, особенно при наличии критериев высокого риска. Пациенты с ИБС, зачастую осложненной ХСН, безусловно, относятся к группе высокого риска по неблагоприятным коронарным событиям и требуют особого внимания в отношении антитромбоцитарной терапии. Этот риск многократно усиливается при наличии резистентности к АСК. Даже при непродолжительном 3-месячном, проспективном наблюдении у пациента с резистентностью к АСК развился ИМ на фоне окклюзии артериовенозного шунта. Терапия клопидогрелом в дозе 75 мг/сут. должна шире применяться у пациентов после АКШ, особенно при наличии лабораторной резистентности к АСК.

Достойна более пристального изучения комбинарованная терапия клопидогрелом и АСК у пациентов после АКШ. В этом отношении Зилт продемонстрировал очень обнадеживающие результаты в виде отсутствия лабораторной резистентности к препарату и неблагоприятных коронарных событий при проспективном 3-месячном наблюдении за больными ИБС после АКШ. Необходимо продолжить исследования по изучению кардиоваскулярных исходов при длительном применении клопидогрела у пациентов с ИБС после АКШ.

Литература

1. Antiplatelet Trialist' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of anplatelet therapy – II: maintenance of vascular graft or arterial patency by anplatelet therapy. *Br Med J* 1994; 308: 159–68.
2. Mangano DT. Acetylsalicylic acid and mortality from coronary bypass. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.
3. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of acetylsalicylic acid resistance among stable patients with cardiovascular disease. *JACC* 2003; 41: 961–5.
4. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus acetylsalicylic acid in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001; 103: 363–8.
5. Chen W-H, Lee PY, Ng W, et al. Prevalence, profile, and predictors of acetylsalicylic acid resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease. *JACC* 2005; 45: 382A.
6. Wang TH, Bhatt DL, Topol EJ. Acetylsalicylic acid and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006; 27: 647–54.
7. Snoep JD, Hovens MMC, Eikenboom JCJ, et al. Prevalence of Persistent Platelet Reactivity Despite Use of Acetylsalicylic acid: A Systematic Review. *Am Heart J* 2007; 154(2): 221–31.
8. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Москва 2001; 285 с.
9. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. С-Пб “Форма Т” 2006; 208 с.
10. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Acetylsalicylic acid Resistance: Position Paper of the Working Group on Acetylsalicylic acid Resistance, Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1–3.
11. Ridker PM, Hennekens CH, Schmitz C, et al. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 385–8.
12. Szczeklik A, Undas A, Sanak M, et al. Relationship between bleeding time, acetylsalicylic acid and the PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa. *Br J Haematol* 2000; 110: 965–7.
13. Undas A, Brummel K, Musial J, et al. PI (A2) polymorphism of b (3) integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of acetylsalicylic acid at the site of microvascular injury. *Circulation* 2001; 104: 2666–72.
14. Dalen JE. Acetylsalicylic acid Resistance: Is it Real? Is it Clinically Significant? *Am J Med* 2007; 120(1): 1–4.
15. Patrono AO, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet active-drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 2001; 119: 39S–63.
16. Fitzgerald DJ, Maree A. Acetylsalicylic acid and Clopidogrel Resistance. *Hematology* 2007; 2007(1): 114–20.
17. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus acetylsalicylic acid in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
18. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature reviews/Drug discovery* 2003; 2: 15–28.
19. Pamukcu B, Oflaz H, Onur I, et al. Clinical relevance of acetylsalicylic acid resistance in patients with stable coronary artery disease: a prospective follow-up study (PROSPECTAR). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18(2): 187–92.
20. ChenWH, Cheng X, Lee PY, et al. Acetylsalicylic acid resistance and adverse clinical events in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120(7): 631–5.
21. Marcucci R, Panicia R, Antonucci E, et al. Usefulness of acetylsalicylic acid resistance after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in predicting one-year major adverse coronary events. *Am J Cardiol* 2006; 98(9): 1156–9.

Поступила 27/06–2008