View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Directory of Open Access Journals

10.21518/2079-701X-2017-20-32-39

О.В. СИРОТКИНА[1,3], д.б.н., **Н.А. СУРИНТ[2], А.А. ТОПАНОВА[1],** к.м.н., **Т.В. ВАВИЛОВА[1,2],** д.м.н., профессор
[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] Городской консультативно-диагностический центр №1, Санкт-Петербург
[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Минздрава России

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНТИАГРЕГАНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Частота атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей растет во всем мире, и проведенные в ряде стран исследования показали ассоциацию роста заболеваемости хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с другими сердечно-сосудистыми событиями, а также с плохим прогнозом. Одним из путей улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей может стать разработка алгоритма комплексного подхода к лечению, который позволит персонализировать медикаментозную терапию у данной группы пациентов. В исследование вошли 105 пациентов обоего пола (средний возраст 68 ± 1 лет), перенесших реконструктивные операции на артериях по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, наблюдавшихся в ГКДЦ №1 г. Санкт-Петербурга с 2008 г. по настоящее время. Все пациенты до обращения за консультацией получали в качестве антиагрегантной терапии ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг в сутки. Коррекция антиагрегантной терапии проводилась на основании клинических данных с учетом проведенного лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Контроль функциональной активности тромбоцитов осуществлялся по показателям АДФ- и коллаген-индуцированной импедансной агрегатометрии. Учет генетических особенностей метаболизма лекарственных препаратов, а также факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, с одновременной лабораторной оценкой функциональной активности тромбоцитов, позволил добиться одинаково стабильно низкой остаточной реактивности тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование, путем назначения индивидуального режима (монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, ДАТ) и дозы (АСК 100 мг или 150 мг в сутки) антиагрегантов.

Ключевые слова: *облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, персонализированная антиагрегантная терапия, клопидогрел, ацетилсалициловая кислота, импедансная агрегатометрия.*

O.V. SIROTKINA[1,3], Doctor in biological sciences, N.A. SURINT[2], A.A. TOPANOVA[1], PhD in medicine, T.V. VAVILOVA [1.2], MD, Prof.
[1] Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of Russia
[2] City Diagnostic Center No 1
[3] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

INDIVIDUAL ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES: MYTH OR REALITY?

The incidence of atherosclerosis in the arteries of the lower extremities is increasing all over the world, and studies conducted in several countries have shown that increased incidence of chronic obliterating diseases of lower extremity arteries is associated with other cardiovascular events, and with poor prognosis. The development of an algorithm for an integrated approach to treatment that will make it possible to personalize the drug therapy in this group of patients was one of the ways to improve the long-term results of reconstructive interventions on the arteries of the lower extremities. The study included 105 patients of both sexes (mean age 68 ± 1) who underwent reconstructive surgery on the arteries due to obliterating atherosclerosis of the lower extremities followed-up in the City Diagnostic Center No. 1 in St. Petersburg from 2008 until now. Before seeking treatment, all patients received acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg per day as antiplatelet therapy. The antiplatelet therapy was adjusted on the basis of clinical data, taking into account the laboratory and molecular genetic test results. The functional activity of platelets was monitored according to the ADP- and collagen-induced impedance aggregation indices. Identification of genetic peculiarities of the drug metabolism and the factors that influence platelet aggregation and the simultaneous laboratory evaluation of the functional activity of platelets made it possible to achieve the stably low residual reactivity of platelets in all patients included in the study by assigning an individual regimen (ASA monotherapy, clopidogrel monotherapy, DAT) and doses (ASA 100 mg or 150 mg per day) of antiplatelet agents.

Keywords: *obliterating atherosclerosis of the lower extremities, personalized antiplatelet therapy, clopidogrel, acetylsalicylic acid, impedance aggregometry.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет 17,5 млн человек в год [1]. В структуре смертности населения России ССЗ занимают ведущее место – 56,4%, что приносит экономический ущерб около 1 трлн руб. в год, или около 3% ВВП [2]. При этом до 80% преждевременных сердечно-сосудистых событий может быть предотвращено [1]. По мнению российских экспертов, основной причиной удручающей статистики является недостаточное развитие мер по профилактике ССЗ, коррекции факторов риска, терапии имеющихся заболеваний, предупреждению осложнений, а также контролю эффективности проводимого лечения [2].

В основе патогенеза многих ССЗ лежит атеротромбоз – адгезия и агрегация тромбоцитов на месте нестабильной атеросклеротической бляшки (эрозии, трещины или разрыва эндотелия на поверхности бляшки) с образованием внутрисосудистого тромба, обуславливающего фатальные осложнения ИБС (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), критическую ишемию нижних конечностей [3]. Ингибирование тромбоцитарной агрегации является в настоящее время ключевым терапевтическим подходом в лечении и профилактике ССЗ атеросклеротического генеза.

Клинические трайлы подтвердили эффективность антиагрегантной терапии в предотвращении повторных и фатальных сердечно-сосудистых событий, однако большинство из них посвящены ССЗ коронарного и церебрального бассейнов [4, 5], так же как и рекомендации в основном сфокусированы на режимах антиагрегантной терапии при поражении артерий сердца и нарушениях мозгового кровообращения [2, 6, 7].

Между тем частота атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей растет во всем мире, проведенные в ряде стран исследования показали ассоциацию роста заболеваемости хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) с другими сердечно-сосудистыми событиями, а также с плохим прогнозом ССЗ (сокращение продолжительности жизни, генерализация атеросклероза) [8].

Несмотря на широкие возможности современной хирургии и появление новых лекарственных препаратов, остается актуальной проблема вторичной профилактики атеротромботических осложнений в послеоперационном периоде у больных с ХОЗАНК, таких как тромбоз шунта, стента, поражения других артериальных бассейнов, приводящих к критической ишемии нижних конечностей, повторным хирургическим вмешательствам или к ампутации и, как следствие, к тяжелой инвалидизации пациентов. Согласно статистическим данным, реокклюзия (тромбоз) зоны первичной реконструкции у пациентов с облитерирующим артериосклерозом артерий нижних конечностей через 1 год составляет 10%, а через 5 лет достигает 83%.

Одним из путей улучшения отдаленных результатов реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей может стать разработка алгоритма комплексного подхода к лечению, который позволит персонализировать медикаментозную терапию у данной группы пациентов.

Вопрос о персонализированной антиагрегантной терапии у больных ССЗ давно и неоднократно поднимался как научным, так и клиническим сообществом. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что индивидуальный подбор дозы и режима антиагрегантной терапии, а также лабораторный мониторинг функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии могут достоверно улучшить клинические исходы и прогноз течения заболевания. Вместе с тем отдельные исследования показали снижение количества фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий при изменении терапии на основании определения функциональной активности тромбоцитов лабораторными методами [9, 10]. Клинические рекомендации подчеркивают и эксперты соглашаются с тем, что рутинно выполнять лабораторный мониторинг остаточной реактивности тромбоцитов при назначении антиагрегантов не следует, но не исключают использование такого контроля у пациентов с высоким риском, в том числе ранее перенесших тромбоз стента, шунта, с множественным стентированием, поражением других артериальных бассейнов, у лиц, имеющих высокий риск развития кровотечений, при подозрении на резистентность к антиагрегантным препаратам, при плохой приверженности лечению [2, 11].

Целью данного исследования явилось применение оригинального алгоритма лабораторного и молекулярно-генетического исследования для оценки функционального состояния тромбоцитов и оптимизации антиагрегантной терапии у амбулаторных больных, перенесших реконструктивные операции на артериях нижних конечностей по поводу хронических облитерирующих заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 105 пациентов обоего пола, 88 (84%) мужчин и 17 женщин (16%) в возрасте от 46 до 88 лет (средний возраст 68 ± 1 лет), перенесших реконструктивные операции на артериях по поводу облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (аорто-бедренное бифуркационное шунтирование – 26,3%, подвздошно-бедренное шунтирование – 12,5%, бедренно-подколенное шунтирование – 26,4%, петлевая эндартерэктомия – 16,7%), с последующим стентированием или ангиопластикой (стентирование – 4,2%, балонная ангиопластика – 4,1%), наблюдавшихся в ГКДЦ №1 г. Санкт-Петербурга с 2008 г. по настоящее время (среднее время наблюдения 5,6 ± 1,2 лет).

При первичном обращении оценивалась степень генерализации атеросклероза (поражение атеросклерозом других сосудистых бассейнов) на основании заключений кардиологов и неврологов, УЗДС брахиоцефаль-

ных артерий (БЦА), а также данных об остром инфаркте миокарда (ОИМ) и/или остром нарушении мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось УЗДС артерий нижних конечностей, оценивалась степень хронической ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому до операции, после операции и на момент обращения, учитывались сроки обращения после проведенного оперативного лечения, вид оперативного вмешательства (стентирование, шунтирование аутовеной или синтетическим протезом, петлевая эндартерэктомия), уровень реконструктивного вмешательства (подвздошно-бедренный, бедренно-подколенный или подколенно-берцовый сегмент). У пациентов, перенесших повторные вмешательства на артериях нижних конечностей, устанавливалась причина проведения операции (тромбоз первичной реконструкции, прогрессирование атеросклероза в других сегментах артерий нижних конечностей). Критериями исключения были отказ от обследования, заболевания крови, системные заболевания сосудов, онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) 1-го или 2-го типа в стадии декомпенсации и субкомпенсации, нестабильная стенокардия, наличие ОИМ и/или ОНМК, перенесенного менее 3 месяцев назад, наличие нарушений ритма, ХСН выше 2 ст. по NYHA, семейная гиперлипидемия.

На момент включения в исследование 22 человека (21%) имели более одного оперативного вмешательства для реконструкции сосудов нижних конечностей, у 36 пациентов (34%) наблюдалось атеросклеротическое поражение других артериальных бассейнов. За время наблюдения 4 пациента (3,8%) скончались, в том числе трое в результате ОИМ и один – ОНМК. У 10 больных (9,5%) за время наблюдения развились тромбозы в месте реконструкции, 8 пациентам (7,6%) были проведены повторные операции на артериях нижних конечностей.

Всем пациентам выполнялись лабораторные исследования согласно поставленному диагнозу и клиническому состоянию (определение холестерина, триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП с подсчетом атерогенного индекса, фибриногена, уровня D-димера в плазме крови, уровня С-реактивного белка), а также клинический анализ крови с определением количества тромбоцитов и среднего объема тромбоцитов (MPV) стандартными лабораторными методами.

Контроль функциональной активности тромбоцитов осуществлялся по показателям АДФ- (10 мкМ) и коллаген- (20 мкг) индуцированной импедансной агрегатометрии на агрегометре «Chrono-log» (Chrono-log Corporation, США). В качестве параметров функциональной активности тромбоцитов оценивались амплитуда (степень) агрегации (Ом), площадь под кривой (AUC, интегральная характеристика активности тромбоцитов, Ом/мин) и время задержки агрегации (Lag-time, с).

Определение полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов для фибриногена (Leu33Pro GP IIIa), коллагена (C807T GP Ia) и АДФ (G36T P2Y12), а также генов семейства цитохромов Р-450 CYP2C19*2 (G681A), CYP2C19*3 (G636A) и CYP3A5*3 (A6986G), отвечающих за метаболизм ксенобиотиков, проводили методом ПЦР в реальном времени с использованием реактивов НПФ «ДНК-Технология» (Россия) и «Литех» (Россия) на амплификаторе ДТ-96 (НПФ «ДНК-Технология», Россия). ДНК выделяли из венозной крови, стабилизированной ЭДТА, наборами реагентов «Проба-ГС-Генетика» НПФ «ДНК-Технология» (Россия) согласно прилагаемой инструкции.

Все пациенты до обращения за консультацией получали в качестве антиагрегантной терапии ацетилсалициловую кислоту (АСК) 100 мг в сутки. В соответствии с клиническими показаниями при необходимости больным назначалась гипотензивная и липидснижающая терапия. Коррекция антиагрегантной терапии проводились на основании клинических данных с учетом проведенного лабораторного и молекулярно-генетического исследования. Генетическое исследование проводилось при первичном обращении, функциональная активность тромбоцитов и другие лабораторные тесты оценивались при первичном обращении, через 1 месяц после назначения антиагрегантной терапии, через 3, 6 и 12 месяцев соответственно. В дальнейшем осмотр и обследование пациентов проводились 1 раз в год.

Конечными точками считались развитие тромбоза в месте реконструкции, усиление степени ишемии нижних конечностей, повторное реконструктивное вмешательство, тромбоэмболические события в других артериальных бассейнах (ОНМК, ОИМ), ампутация нижней конечности, смерть от сердечно-сосудистых событий.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы STATISTICA. Для сравнения исследуемых лабораторных параметров применяли непараметрические методы: в разные сроки наблюдения парный тест Вилкоксона, в зависимости от режима антиагрегантной терапии – тест Манна – Уитни, для анализа взаимосвязи между параметрами – корреляционный анализ по Спирману. За значимый уровень достоверности принимали $p<0,05$. Значения исследуемых параметров представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего (M ± m) или медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентили): Me (25%–75%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты общих лабораторных исследований, выполненных в процессе наблюдения за больными, представлены в *таблице 1*. Количество тромбоцитов и MPV не выходили за рамки нормальных значений и не менялись существенно за время наблюдения. Уровень триглицеридов и ЛПВП не отличался в разные сроки наблюдения, в то время как уровень холестерина, ЛПНП, и индекс атерогенности снижался, достигая в 6 месяцев достоверных различий по сравнению с первичными измерениями. Однако к концу 1 года их уровень не отличался от исходного. Аналогичная динамика наблюдалась для D-димера и С-реактивного белка. Следует отметить, что уровень фибриногена плазмы крови достоверно снизился через три месяца наблюдения за пациентами и далее стабильно оставался в пределах нормальных значений.

Таблица 1. **Результаты общих лабораторных исследований, выполненных в процессе наблюдения за больными**

Исследуемый параметр	Значения исследуемых параметров, Me (25–75%)			
	Первичное наблюдение	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$/л	238 (207–280)	216 (182–278)	243 (214–278)	213 (181–286)
MPV, фл	10,5 (9,6–11,1)	10,1 (9,9–10,9)	10,3 (9,7–10,8)	9,9 (9,7–11,2)
Холестерин, ммоль/л	5,3 (3,1–8,5)	5,0 (4,2–7,2)	5,1 (2,9–7,4)****	5,2 (3,5–6,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,0–1,9)	1,2 (1,1–1,7)	1,3 (1,0–1,8)	1,3 (1,1–1,6)
ЛПВП, ммоль/л	1,3 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,7)	1,5 (1,1–1,7)	1,4 (1,2–1,5)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,6–4,1)	3,0 (2,7–3,4)	2,9 (2,2–3,6)***	3,2 (2,6–3,7)
Коэффициент атерогенности	3,2 (2,4–4,0)	2,6 (2,2–3,3)	2,5 (1,7–3,7)**	2,9 (2,6–3,6)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,5–4,6)	3,7 (3,2–4,1)*	3,6 (3,2–4,1)**	3,5 (3,1–3,9)***
D-димер, мкг/мл	1,4 (0,7–2,4)	0,7 (0,5–1,9)	1,2 (0,6–1,9)***	1,5 (0,7–3,4)
С-реактивный белок, мг/л	4,6 (2,8–7,1)	3,6 (1,8–9,1)	2,0 (1,3–5,9)****	2,3 (1,5–3,8)

*p < 0,001, **p < 0,005, ***p < 0,01, ****p < 0,05 – по сравнению с первичным наблюдением

Молекулярно-генетический анализ выявил у 16% пациентов наличие полиморфного варианта или сочетание полиморфных вариантов генов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированных с замедленным метаболизмом ксенобиотиков, в том числе клопидогрела. У 47% больных были детектированы полиморфные варианты тромбоцитарных рецепторов (Leu33Pro GP IIIa, C807T GP Ia, G36T P2Y12), ассоциированные с повышением функциональной активности тромбоцитов и плохим ответом на антиагрегантную терапию, при этом у трети пациентов наблюдалось сочетание двух или трех неблагоприятных генотипов.

В соответствии с диагнозом и клиническим состоянием всем пациентам, включенным в исследование, назначалась антиагрегантная терапия. Индивидуальный подбор антиагрегантной терапии проводился с учетом результатов всего комплекса клинических данных, лабораторных и молекулярно-генетических исследований, а также уровня функциональной активности тромбоцитов при первичном обследовании (*рис. 1*). В соответствии с данным подходом все больные были разделены на 5 групп, в каждой из которых был предложен свой режим антиагрегантной терапии (*табл. 2*). В качестве анти-

Рисунок 1. **Алгоритм подбора индивидуальной антиагрегантной терапии**

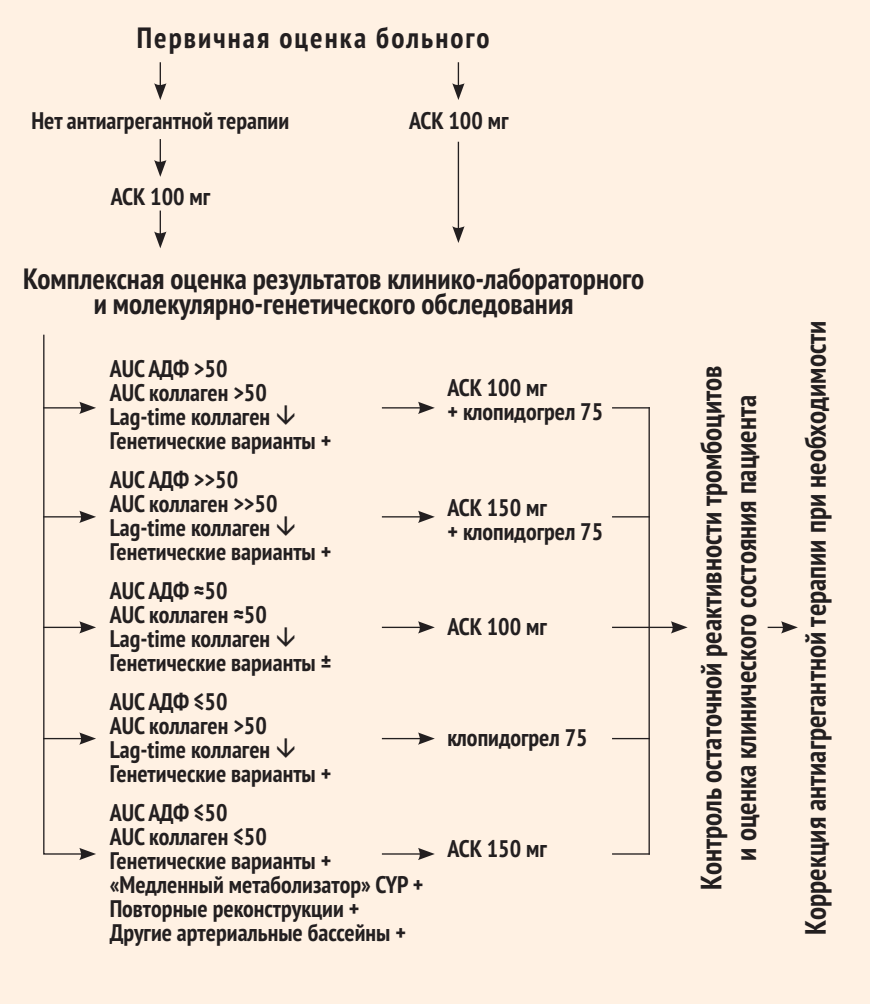


Таблица 2. Характеристика групп пациентов с индивидуальным режимом антиагрегантной терапии

Группа	Количество пациентов, n	Антиагрегант, доза, мг/сутки	AUC, Ом/мин при первичном обследовании, Me (25% – 75%)		Носители неблагоприятных генетических вариантов, n		Пациенты с числом реконструкций >1, n	Пациенты с поражением других артериальных бассейнов, n	Неблагоприятные исходы, n
			Индукция АДФ	Индукция коллаген	CYP3A5*3 CYP2C19*2 CYP2C19*3	Leu33ProGPIIIa C807T GP Ia G36T P2Y12			
1	42	АСК 100 + клопидогрел 75	57,9 (23,2–85,6)	53,1 (40,5–66,9)	9	24	7	18	3
2	6	АСК 150 + клопидогрел 75	80,9 (60,4–87,1)	61,1 (42,2–62,5)	0	4	1	0	0
3	46	АСК 100	54,6 (46,5–69,6)	55,9 (41,7–69,8)	5	18	12	12	13
4	5	клопидогрел 75	44,0 (14,4–67,6)	51,6 (30,6–64,7)	2	2	1	1	2
5	6	АСК 150	28,9 (12,2–51,3)	22,2 (10,4–53,1)	1	1	1	4	1

агрегантов пациенты получали АСК в дозе 100 мг или 150 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки и двойную антиагрегантную терапию (ДАТ): АСК 100 мг или 150 мг + клопидогрел 75 мг в сутки.

В общей когорте пациентов до подбора индивидуального режима антиагрегантной терапии интегральный показатель функциональной активности тромбоцитов AUC превышал 50 Ом/мин и для АДФ-, и для коллаген-индуцированной агрегации. Наибольшая функциональная активность наблюдалась в группах 1 и 2, более 50% пациентов в указанных группах имели неблагоприятные полиморфные варианты или их сочетание в генах, кодирующих тромбоцитарные рецепторы, дополнительно в 1-й группе часть пациентов имела генотипы цитохромов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированные с замедленным метаболизмом ксенобиотиков. Принимая во внимание клинические показания, результаты генотипирования и функциональной активности тромбоцитов, пациентам 1-й и 2-й групп была назначена ДАТ. В 3-ю группу также вошло некоторое количество пациентов, имеющих неблагоприятные генотипы тромбоцитарных рецепторов и цитохромов Р-450 – 39 и 11% соответственно. Кроме того, все больные из групп 4 и 5 характеризовались наличием полиморфных вариантов указанных генов (*табл. 2*).

Через 3 месяца приема индивидуально подобранной антиагрегантной терапии у всех пациентов наблюдалось достоверное снижение таких параметров функциональной активности тромбоцитов, как амплитуда и AUC АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, а также удлинение Lag-time коллаген-индуцированной агрегации по сравнению с первичным наблюдением (*рис. 2, 3*). Далее указанные параметры стабилизировались и при наблюдении через 6 и 12 месяцев достоверно не различались по сравнению с измерениями в 3 месяца. Время задержки АДФ-индуцированной агрегации не изменялось в течение срока наблюдения.

Динамика изменения параметров АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов в группах 1–5 также показала достоверное снижение функциональной активности тромбоцитов через 3 месяца и дальнейшую стабилизацию измеряемых параметров. На *рисунке 4* во всех группах показана достаточно низкая остаточная реактивность тромбоцитов, оцениваемая по уменьшению AUC АДФ-индуцированной агрегации и удлинению Lag-time коллаген-индуцированной агрегации через 3 месяца, которая демонстрирует эффективности индивидуально подобранной антиагрегантной терапии.

Характерно изменение АДФ-индуцированных показателей для лиц, получающих клопидогрел или ДАТ, и коллаген-индукции для пациентов, принимающих АСК.

В ходе наблюдения у большинства больных, согласно совокупности критериев (лодыжечно-плечевой индекс, дистанция безболевой ходьбы, степень хронической ишемии по А.В. Покровскому), кровоток в пораженной конечности был клинически компенсирован. Тем не менее у 19 (18%) пациентов зафиксированы неблагоприятные исходы (тромбозы в месте реконструкции, повторные операции, ОИМ, ОНМК, смерть от сердечно-сосудистых событий), большинство из этих пациентов входило в группу 3 и получало АСК 100 мг в сутки (*табл. 2*). Следует подчеркнуть, что в целом только у 13 (12%) пациентов субъективно отмечалось ухудшение состояния, при этом неблагоприятные исходы случились у 9 из них.

Из 4 умерших пациентов двое входили в 1-ю группу, и два – в 3-ю группу индивидуальной антиагрегантной терапии. Следует подчеркнуть, что умершие пациенты 1-й группы были носителями полиморфных аллелей генов CYP3A5 и CYP2C19, ассоциированных с медленным превращением клопидогрела в активный метаболит, однако у них не наблюдалось высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне индивидуально подобранной антиагрегантной терапии.

Рисунок 2. **Динамика параметров АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в период наблюдения а) амплитуда, б) AUC, в) Lag-time**

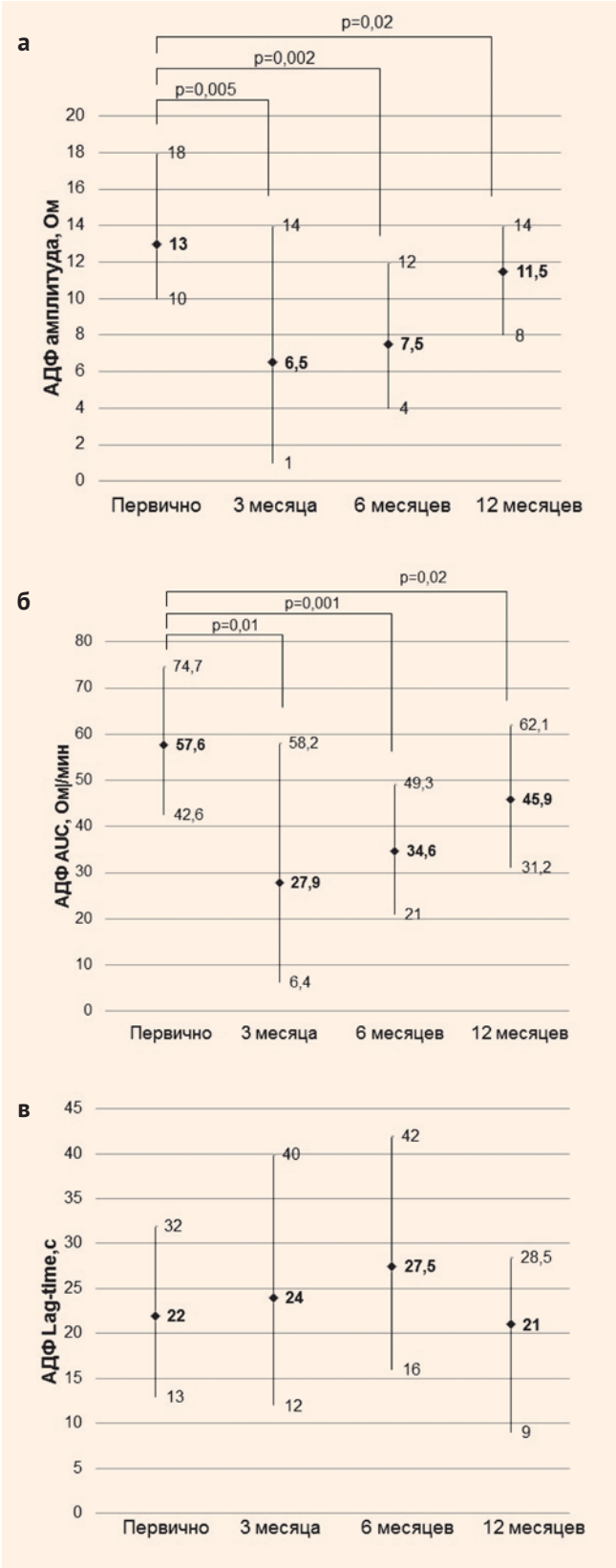


Рисунок 3. **Динамика параметров коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов в период наблюдения: а) амплитуда, б) AUC, в) Lag-time**

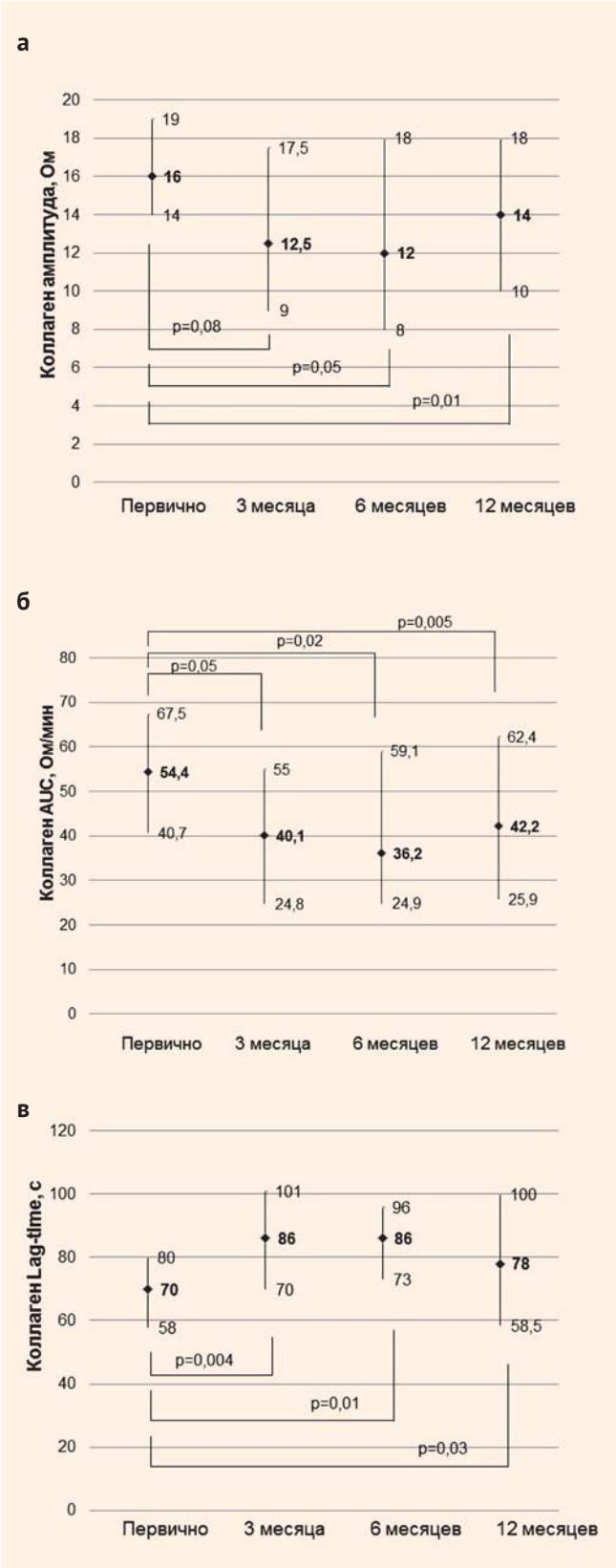
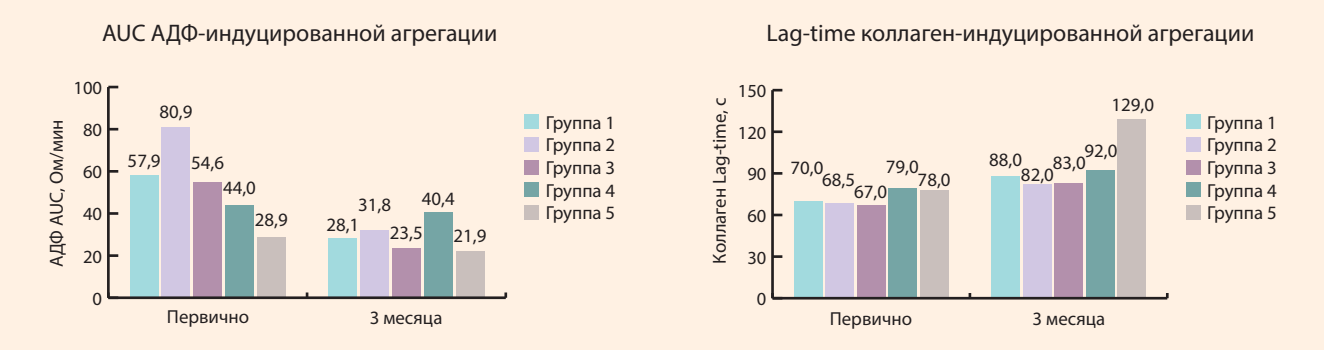


Рисунок 4. **Остаточная реактивность тромбоцитов через 3 месяца индивидуально подобранной антиагрегантной терапии**



8 пациентов (80%) с тромботическими осложнениями в зоне реконструкции входили в 3-ю группу и получали АСК 100 мг. Более половины (60%) пациентов с развившимся тромбозом имели полиморфные варианты генов тромбоцитарных рецепторов, ассоциированных с гиперагрегацией тромбоцитов.

В исследуемой группе больных за весь период наблюдения не было зафиксировано геморрагических осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что оптимальная антиагрегантная терапия вносит значительный вклад в снижение частоты повторных сердечно-сосудистых событий. В то же время недостаточное подавление функциональной активности тромбоцитов и, как следствие, высокая остаточная реактивность тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии ассоциированы с повторными ОИМ, ОНМК, тромбозами стента и другими осложнениями. Касаясь вопросов антиагрегантной терапии, в том числе клопидогрелом, нельзя не отметить высокую вариабельность индивидуального ответа пациентов на клопидогрел, которая обусловлена целым рядом причин, среди которых значимое место занимают генетические варианты цитохромов P-450, метаболизирующих клопидогрел, а также тромбоцитарных рецепторов, которые обеспечивают агрегацию тромбоцитов [10, 12]. Необходимость лабораторного мониторинга и индивидуального подхода к антиагрегантной терапии обсуждается давно. Отдельные авторы представляют свой положительный опыт по применению различных лабораторных методов, в том числе генетического тестирования аллельных вариантов цитохрома CYP2C19, в оценке и прогнозе остаточной реактивности тромбоцитов на фоне лечения антиагрегантами, а также алгоритмы к индивидуальному подбору режима (вид лекарственного препарата, сочетание препаратов, доза) антиагрегантной терапии [12–14]. Однако одно из последних масштабных исследований, посвященных лабораторному мониторингу антиагрегантов, ANTARCTIC не подтвердило большую эффективность и безопасность лечения при таком подборе по сравнению со стандартным подходом, который не предполагает какого-либо лабораторного мониторинга и изменения на его основе режима антиагрегантной терапии [15]. В то же время детальный анализ результатов ANTARCTIC и других подобных исследований (GRAVITAS, TRIGGER-PCI) показывает значение диагноза, факторов риска, возрастных, гендерных и других особенностей выбранной группы пациентов для принятия решения о персонализированной антиагрегантной терапии [16]. Таким образом, вопрос об использовании лабораторных методов оценки функциональной активности тромбоцитов и индивидуального подбора антиагрегантов остается открытым и решается в каждом конкретном случае с учетом собственного опыта клиницистов и возможностей лабораторной службы лечебного учреждения.

В проведенном исследовании был использован алгоритм подбора и коррекции режима антиагрегантной терапии, описанный нами ранее [17]. Данный алгоритм впервые применен у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ полученных данных показал положительные результаты индивидуального подхода к терапии антиагрегантами у пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, которые согласуются с результатами применения аналогичного алгоритма у больных ССЗ после чрескожного коронарного вмешательства, представленными Kołtowski L. и соавт. [14]. Учет генетических особенностей метаболизма клопидогрела, а также факторов, влияющих на агрегацию тромбоцитов, с одновременной лабораторной оценкой функциональной активности тромбоцитов, позволил добиться одинаково стабильно низкой остаточной реактивности тромбоцитов у всех пациентов, включенных в исследование, путем назначения индивидуального режима (монотерапия АСК, монотерапия клопидогрелом, ДАТ) и дозы (АСК 100 мг или 150 мг в сутки) антиагрегантов.

Следует особо отметить долгосрочное наблюдение за пациентами и регулярный лабораторный контроль остаточной реактивности тромбоцитов – факторы, которые обеспечили приверженность лечению, низкую частоту неблагоприятных исходов, отсутствие геморрагических осложнений на фоне антиагрегантной терапии. Необходимо отдельно анализировать пациентов, у которых, несмотря на терапию, произошли сердечно-сосуди-

стые события, ставшие причиной смерти или приведшие к оперативным вмешательствам. Все больные, в течение времени наблюдения получившие тромбоз или подвергшиеся оперативному вмешательству, исходно имели удовлетворительное клиническое состояние и относительно невысокую, по сравнению с другими пациентами, степень АДФ- и коллаген-индуцированной агрегации, в то же время все они были носителями неблагоприятных полиморфных вариантов генов тромбоцитарных рецепторов. В качестве антиагреганта была выбрана АСК 100 мг, что полностью соответствует клиническим рекомендациям по лечению и профилактике повторных эпизодов у больных с поражением артерий нижних конечностей. Однако указанным пациентам данной терапии оказалось недостаточно для предотвращения развития тромботических осложнений, что еще раз косвенно подтверждает необходимость индивидуального подхода и более строгого учета всей совокупности факторов риска для прогнозирования возможных исходов и своевременной коррекции антиагрегантной терапии. Эти результаты полностью согласуются с исследованием CAPRIE, которое включало значительное количество пациентов с симптоматическим поражением артерий нижних конечностей и показало для данной категории больных недостаточность терапии АСК по сравнению с клопидогрелом для снижения риска неблагоприятных сосудистых событий [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с использованием алгоритма индивидуального подбора антиагрегантной терапии позволяет поддерживать функциональную активность тромбоцитов на стабильно низком уровне и улучшить отдаленные результаты реконструктивных операций, избегая геморрагических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. www.who.int/cardivascular_diseases/ru.
2. Алекян Б.Г. и соавт. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(6): 679-687.
3. Borissoff J.I., Spronk H.M., ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011 May 5, 364(18): 1746-60.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet,* 1996, 348: 1329-1339.
6. Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.*, 2016, 37(29): 2315-2381. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106.
7. Levine GN et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*, 2016, 134: e123-e155. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404.
8. Yukihito Higashi et al. Baseline Characterization of Japanese Peripheral Arterial Disease Patients. Analysis of Surveillance of Cardiovascular Events in Antiplatelet-Treated Arteriosclerosis Obliterans Patients in Japan (SEASON). *Circ J*, 2016, 80: 712-721.
9. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidzé M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J Thorac Dis,* 2017, 9(5): E440-E443.
10. Winter M-P et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Advances in Interventional Cardiology,* 2015, 11, 4 (42): 259-280.
11. Aradi D et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 2014, 35: 209–215.
12. Zürn CS, Geisler T, Gawaz M. ADP-receptor blockade: A case for personalised pharmacotherapy? *Thromb. Haemost.*, 2010, 103(3): 496-506.
13. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, Winter S, Buse V, Bischofs C, Zuern C, Moerike K, Gawaz M, Schwab M. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(9): 1251-1259.
14. Kołtowski L, Aradi D, Huczek Z, Tomaniak M, Sibbing D, Filipiak KJ, Kochman J, Balsam P, Opolski G. Study design and rationale for Optimal aNtiplatelet pharmacotherapy guided by bedSIDE genetic or functional TESTing in elective percutaneous coronary intervention patients (ONSIDE TEST): a prospective, open-label, randomized parallel-group multicentre trial (NCT01930773). *Kardiol. Pol.*, 2016, 74, 4: 372–379.
15. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrié D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, du Fretay XH, Beygui F, Bonnet JL, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E9, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem JE, Abtan J, Rousseau H, Collet JP3, Vicaut E, Montalescot G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2015-2022.
16. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidzé M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patients treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J. Thorac. Dis.*, 2017, 9(5): E440-E443.
17. Сироткина О.В., Вавилова Т.В. Алгоритм лабораторного молекулярно-генетического исследования для определения индивидуальной чувствительности к антиагрегантным препаратам – шаг навстречу персонализированной медицине. *Атеротромбоз,* 2012, 1: 49-55.