

**НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Факторы, определяющие безопасность
двойной антитромбоцитарной терапии после
плановых чрескожных коронарных
вмешательств**

Е.В. Гуськова

Москва 2016

Актуальность

- В последние годы в лечении больных стабильной ИБС неуклонно возрастает доля ЧКВ (*Roger VL et al, 2012; Бокерия Л.А. и соавт., 2011*)
- Плановое ЧКВ представляет собой своеобразную модель ОКС, так как неизбежно приводит к травматизации артерии и требует двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и клопидогрел (*Guidelines on myocardial revascularization, 2014*)
- Осложнением ДАТТ являются кровотечения, в соответствии с BARC* классификацией у больных стабильной ИБС частота
 - больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений ~ 4,9% (*Ndrepepa G et al., 2015*)
 - малых кровотечений (BARC 1) кровотечений ~ 28,9% в год (*Ben-Dor I et al., 2010*)
- Любое геморрагическое осложнение может ухудшать прогноз больных ИБС:
 - в случае крупных кровотечений это связано с последствиями кровопотери, гемотрансфузий и обоснованным прерыванием необходимой ДАТТ;
 - малые кровотечения также могут влиять на прогноз за счёт необоснованного прерывания или прекращения ДАТТ
- Прогноз определяющие негативные исходы (тромботические осложнения и крупные кровотечения) у больных, получающих антитромботические препараты, имеют общие факторы риска, отражающие тяжесть пациента и практически не изучены у больных, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ

* - Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the BARC, Circulation, 2011

Цель исследования

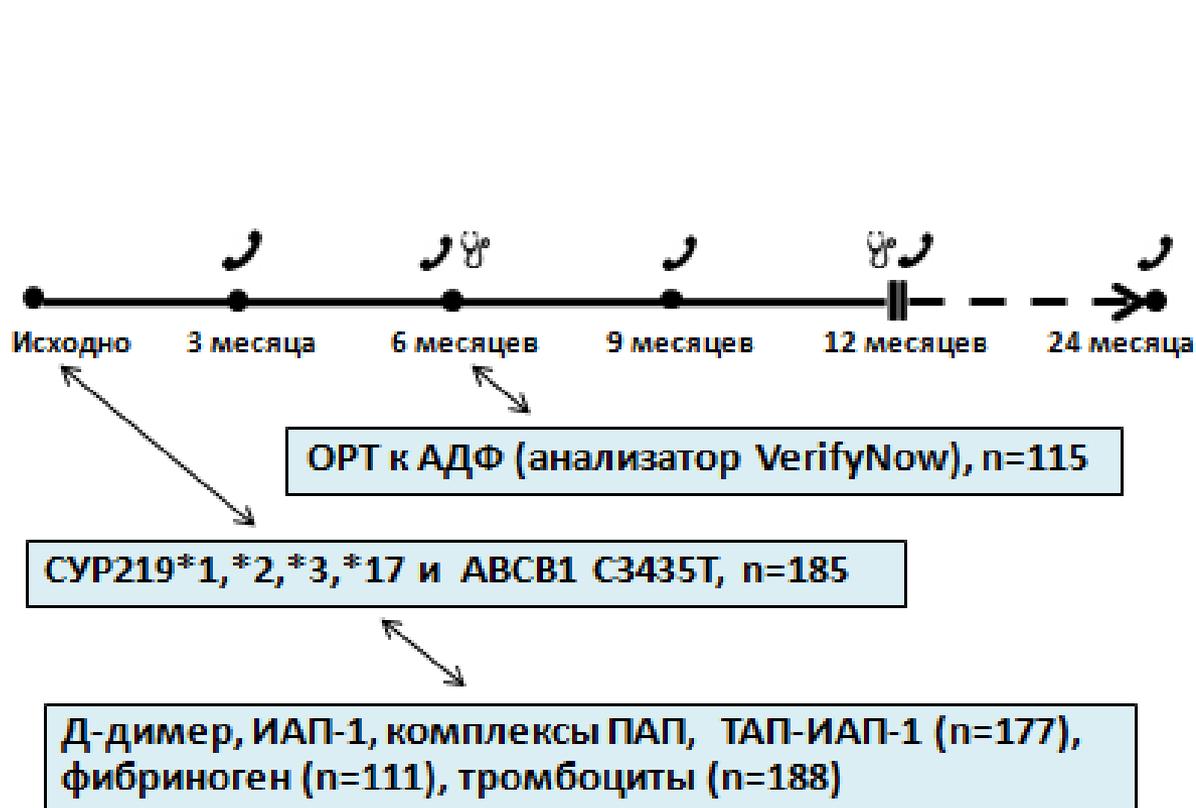
определить частоту геморрагических и тромботических осложнений и изучить их взаимосвязь с коагуляционными показателями и остаточной реактивностью тромбоцитов к аденозиндифосфату у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ

■ **Критерии включения:** больные стабильной ИБС, после проведения планового ЧКВ

■ **Критерии исключения:**

- ✓ невозможность назначения по каким-либо причинам ДАТТ (аспирин и блокатор P_2Y_{12} -рецепторов) на протяжении минимум 6-ти месяцев после процедуры ЧКВ
- ✓ тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) \leq 6 месяцев назад
- ✓ ОКС, ИИ/ТИА \leq 1месяца назад
- ✓ хирургические вмешательства, травмы \leq 1месяца назад
- ✓ воспалительные, онкологические, системные аутоиммунные заболевания
- ✓ выраженная печеночная недостаточность, хроническая болезнь почек IV-V стадии ($СКФ_{MDRD} < 30$ мл/мин/1,73м²)
- ✓ недостаточность кровообращения IV ФК (NYHA), фракция выброса левого желудочка $< 30\%$
- ✓ заболевания, требующие постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, пероральных антикоагулянтов

Протокол исследования



Исходы*:

Кровотечения

- Большие (BARC 3-5)
- Клинически значимые (BARC 2)
- Малые (BARC 1)

Тромбозы

- ОКС
- ИИ/ТИА
- ТЭЛА
- Тромбоз периферических артерий

Прогноз определяющие негативные исходы

- Тромбозы
- Большие и клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения

* - при статистическом анализе учитывали только первый наступивший исход

- Все больные получали стандартную терапию, согласно рекомендациям ЕКО по реваскуляризации миокарда (2012 г.)
- Наблюдение за больными продолжалось в течение всего периода ДАТТ, медиана 1,1 (0,3-2,1) года

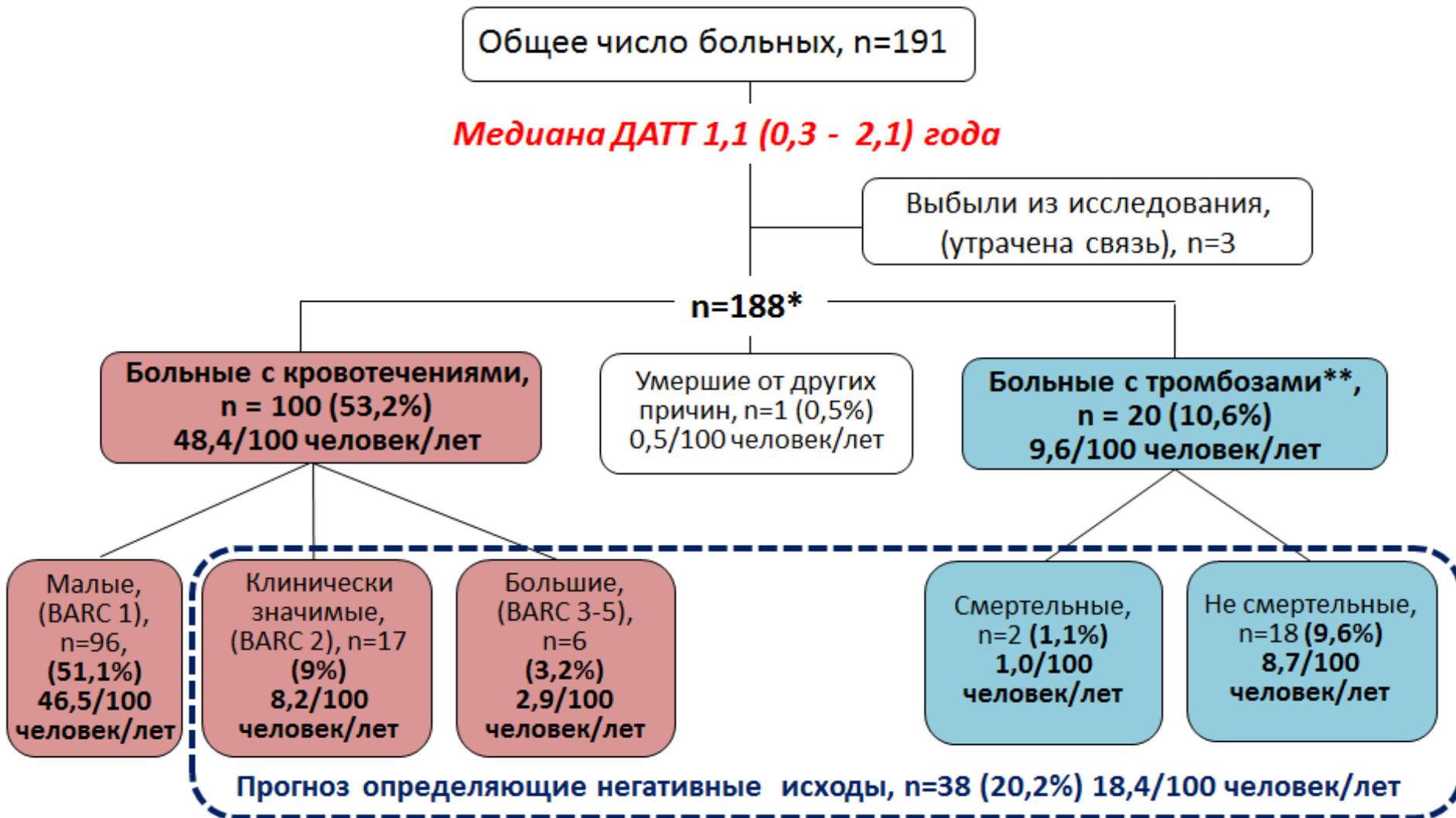
Методы исследования

Показатель	Метод	Набор реактивов	Значение
Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ на терапии клопидогрелом	Анализатор VerifyNow P ₂ Y ₁₂	Стандартные тест-картриджи (Accumetrics, San Diego CA USA)	Величина ОПТ связана со степенью подавления функции тромбоцитов
Д-димер	ИФА	Asserachrom D-Di (Diagnostica Stago, Франция)	Маркёр фибринообразования
Фибриноген	Метод Клаусса	STA-Fg (Diagnostica Stago, Франция)	Фактор сердечно-сосудистого риска, белок острой фазы
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1)	ИФА	Technozym PAI-1 Actibind ELIZA (Technoclone, Австрия)	Ингибитор фибринолиза, белок острой фазы
Комплекс плазмин-α2-антиплазмин (ПАП)	ИФА	PAP Complex ELIZA (Technoclone, Австрия)	Отражает образование плазмينا (активность фибринолиза)
Комплекс тканевой активатор плазминогена – ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ТАП-ИАП-1)	ИФА	t- PA/PAI-1 Complex ELIZA (Technoclone, Австрия)	Отражает инактивацию высвободившегося ТАП

Клиническая характеристика больных, n=188

Количество больных (муж./жен.)	143/45
Возраст, лет (M ± SD)	61,4 ± 10,7
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний	
• артериальная гипертония	172 (91,4%)
• сахарный диабет	40 (21,3%)
• курение	
▪ в анамнезе	61 (32,4%)
▪ в настоящее время	44 (23,4%)
▪ общее количество	105 (55,8%)
• % больных, не достигших целевых значений ОХ и ЛПНП на момент включения в исследование (ОХ > 4,0 ммоль/л, ЛПНП ≥ 1,8 ммоль/л)	129 (68,6%)
• ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²)	80 (42,6%)
ИБС	188 (100%)
• стабильная стенокардия ФК II – III	167 (88,9%)
• ИМ в анамнезе	116 (61,7%)
- повторный ОКС в анамнезе (2 эпизода и более)	34 (18,1%)
• АКШ/ЧКВ в анамнезе	21 (11,2%)/46 (24,5%)
Стенты с лекарственным покрытием /без лекарственного покрытия	297 (98,7%)/ 4 (1,3%)
- сиролимус	3 (1,0%)
- <u>эверолимус</u>	173 (57,5%)
- <u>зотаролимус</u>	121 (40,2%)
ИИ/ТИА в анамнезе	13 (6,9%)
Перемежающаяся хромота	18 (9,5%)
Стеноз аортального клапана I-II степени	12 (6,4%)
Аневризма грудного или брюшного отделов аорты	7 (3,7%)
Язвенная болезнь желудка/12-ти перстной кишки в анамнезе	23 (12,2%)
Хроническая болезнь почек (СКФ _{MDRD} < 60мл/мин/1,73м ²)	20 (10,6%)
Одинокое проживание	18 (9,6%)

Характеристика исходов обследованных больных



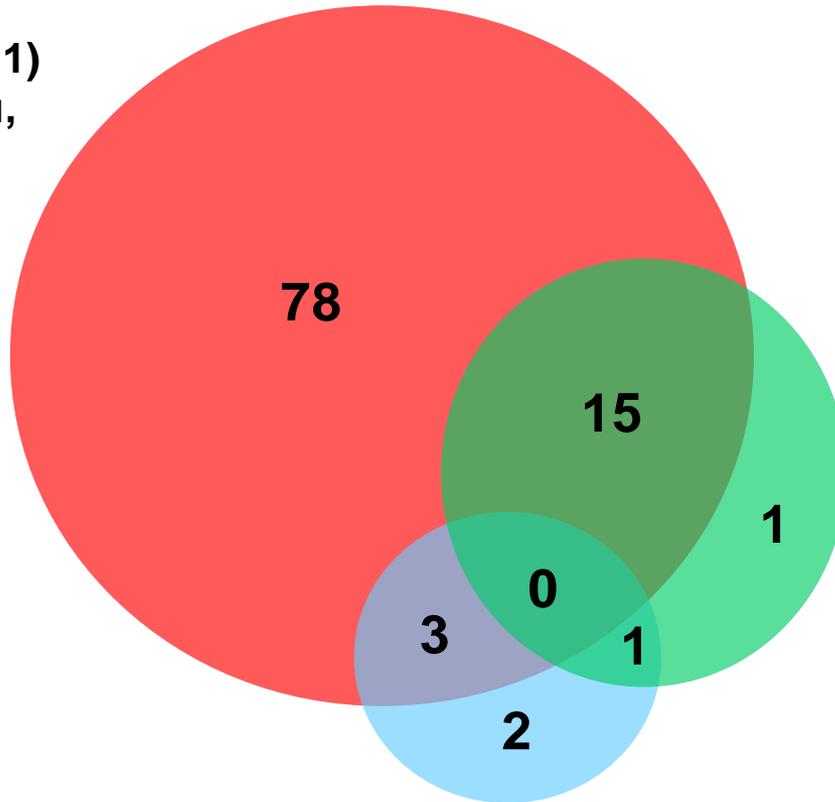
* - наблюдение проводилось до наступления любого первого исхода, поэтому сумма больных с исходами может быть меньше общего количества исходов

** - ОКС, ИИ/ТИА, ТЭЛА

- Поиск коагуляционных показателей, связанных с кровотечениями

Структура кровотечений у больных стабильной ИБС, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию

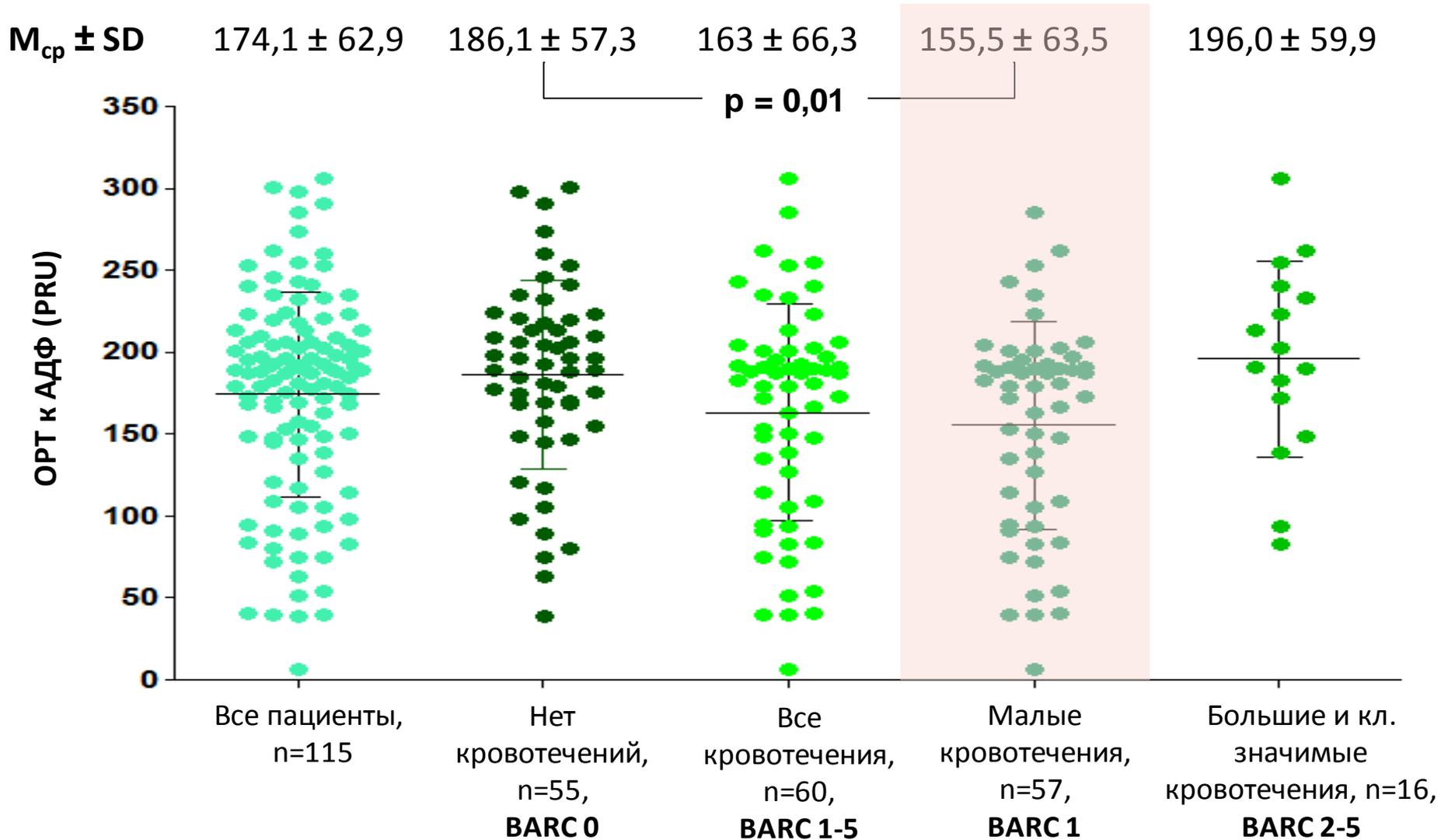
Малые (BARC 1)
кровотечения,
n=96



Клинически
значимые (BARC 2)
кровотечения, n=17

Большие (BARC 3-5)
кровотечения, n=6

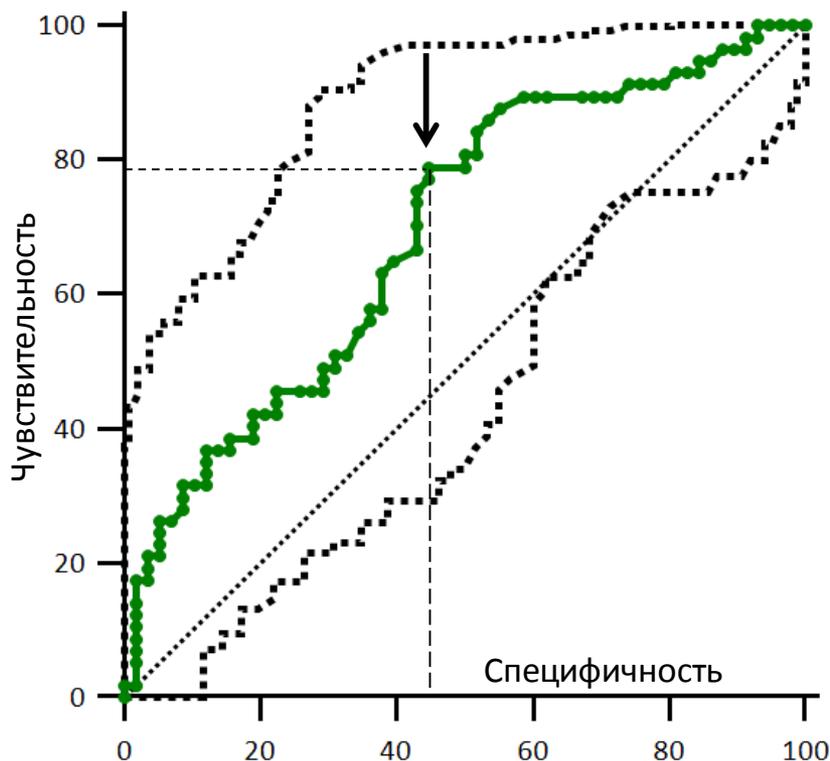
Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ у больных с кровотечениями



Поиск «отрезной точки» ОРТ к АДФ в отношении риска развития малых кровотечений

(ROC-анализ)

Отрезная точка = 205 PRU



PRU AUC = 0,69

95%ДИ 0,60 – 0,78

p = 0,0001

Чувствительность – 78,9%

Специфичность - 55,2%

- Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ <205 PRU у больных стабильной ИБС, получающих аспирин и клопидогрел после планового ЧКВ, в **7,8 раз (95%ДИ 2,6-26,3), p=0,0002** повышает риск развития малых кровотечений

- Поиск коагуляционных показателей, связанных с тромбозами

Тромботические исходы в период ДАТТ

Медиана приёма – 1,1 (0,3-2,1) года

Всего тромбозов - 20 (10,6%)

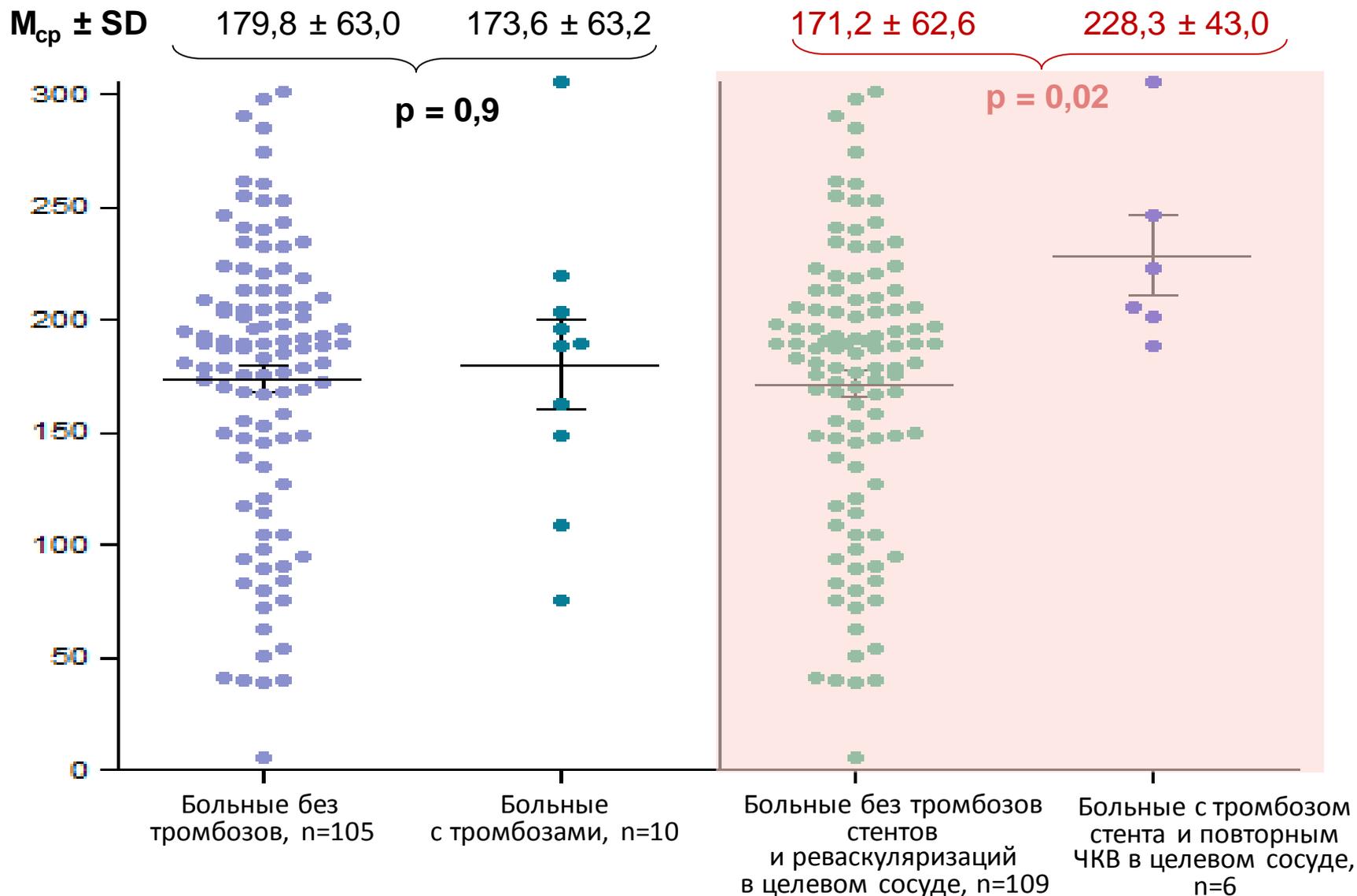


Исходы	n (%)	Человек/лет
ОКС <ul style="list-style-type: none">с подъемом сегмента STбез подъема сегмента ST<ul style="list-style-type: none">ИМ без зубца Qнестабильная стенокардия	16 (8,5%) 4 (2,1%) 12 (6,4%) 4 (2,1%) 8 (4,3%)	7,7/100 1,9/100 5,8/100 1,9/100 3,9/100
ОКС <ul style="list-style-type: none">обусловленный определённым/вероятным тромбозом стента	5(2,7%)/ 1(0,5%)	2,4/100 0,5/100

ТЭЛА*, n=1
(0,5%)
0,5/100 человек/лет

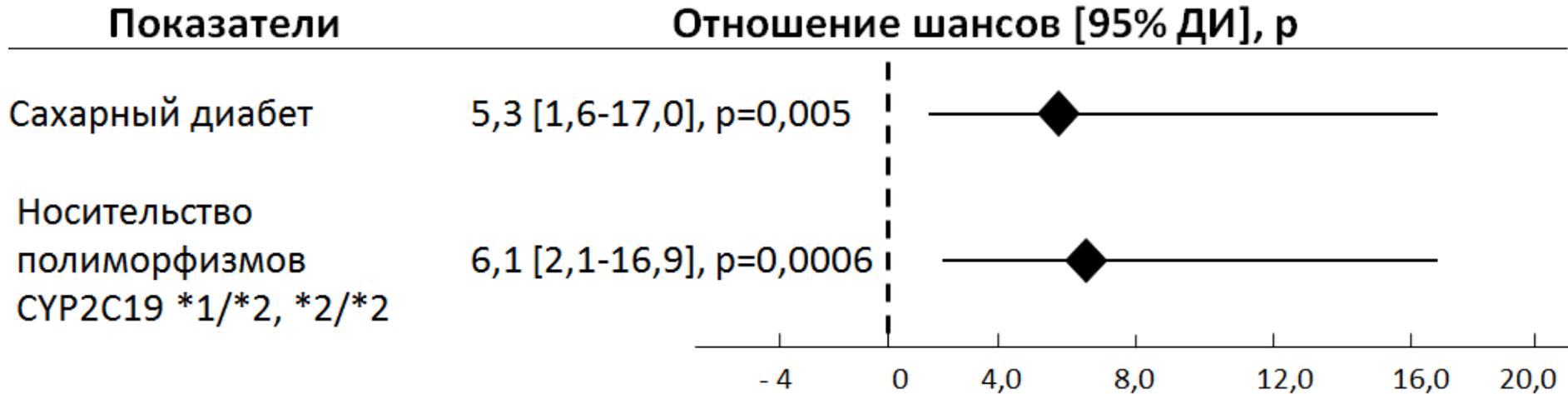
* единственная ТЭЛА случилась у больного с ТИА

Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и тромботические исходы



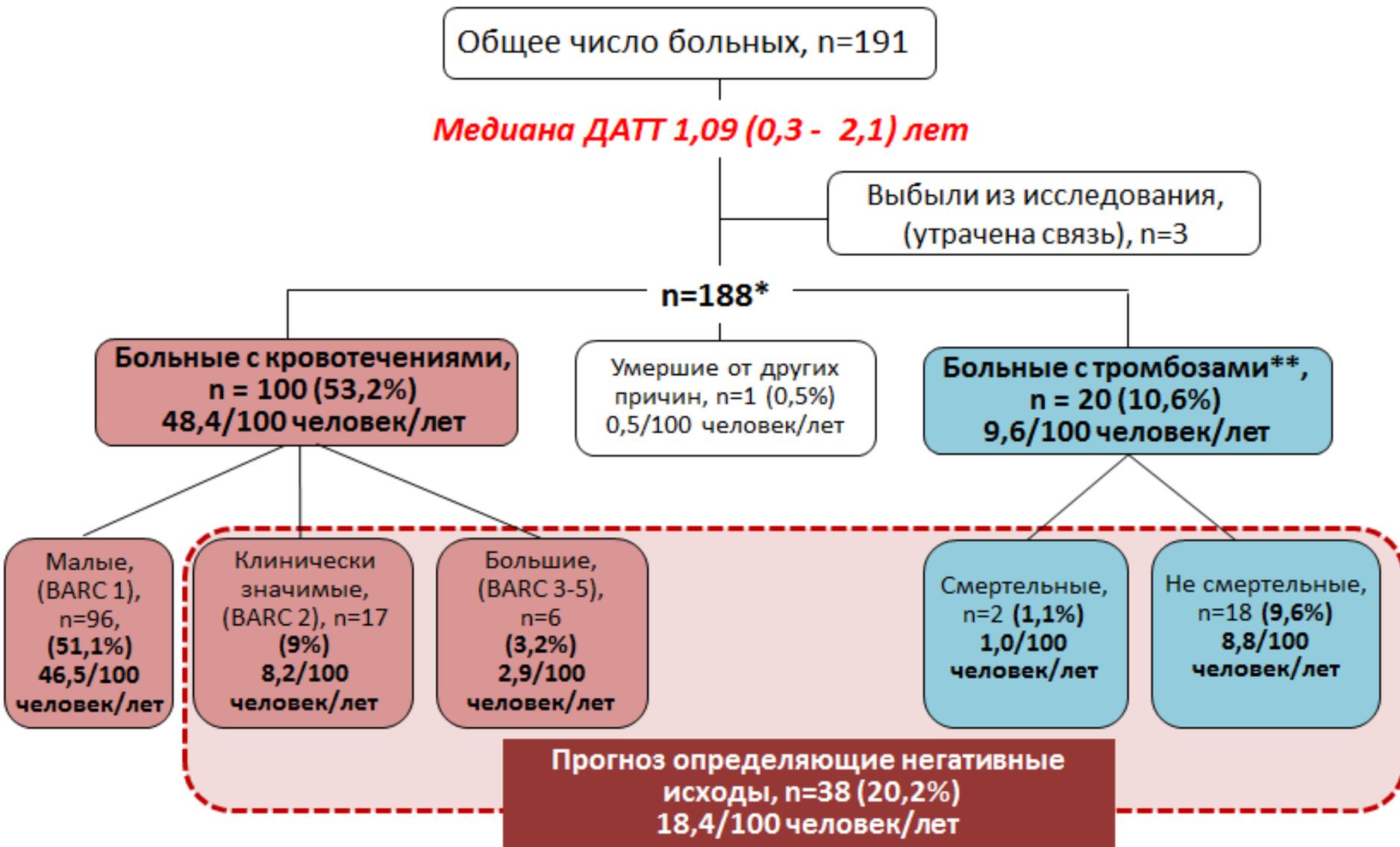
Показатели, связанные с «высокими» (≥ 205 PRU) значениями ОРТ к АДФ

Многофакторный логистический регрессионный анализ



- Поиск коагуляционных показателей, связанных с прогнозом определяющими негативными исходами (тромбозы + BARC 2-5 кровотечения)

Характеристика исходов обследованных больных

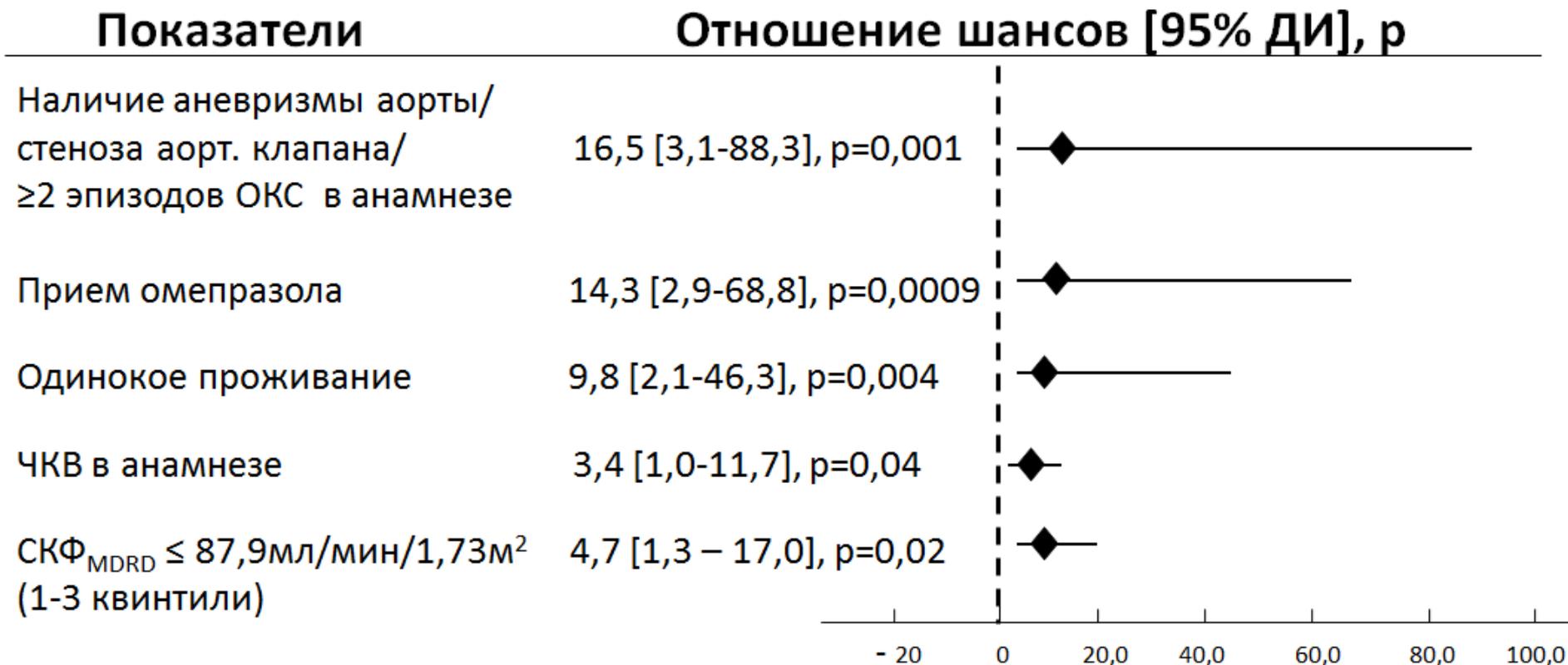


* - наблюдение проводилось до наступления любого первого исхода, поэтому сумма больных с исходами может быть меньше общего количества исходов

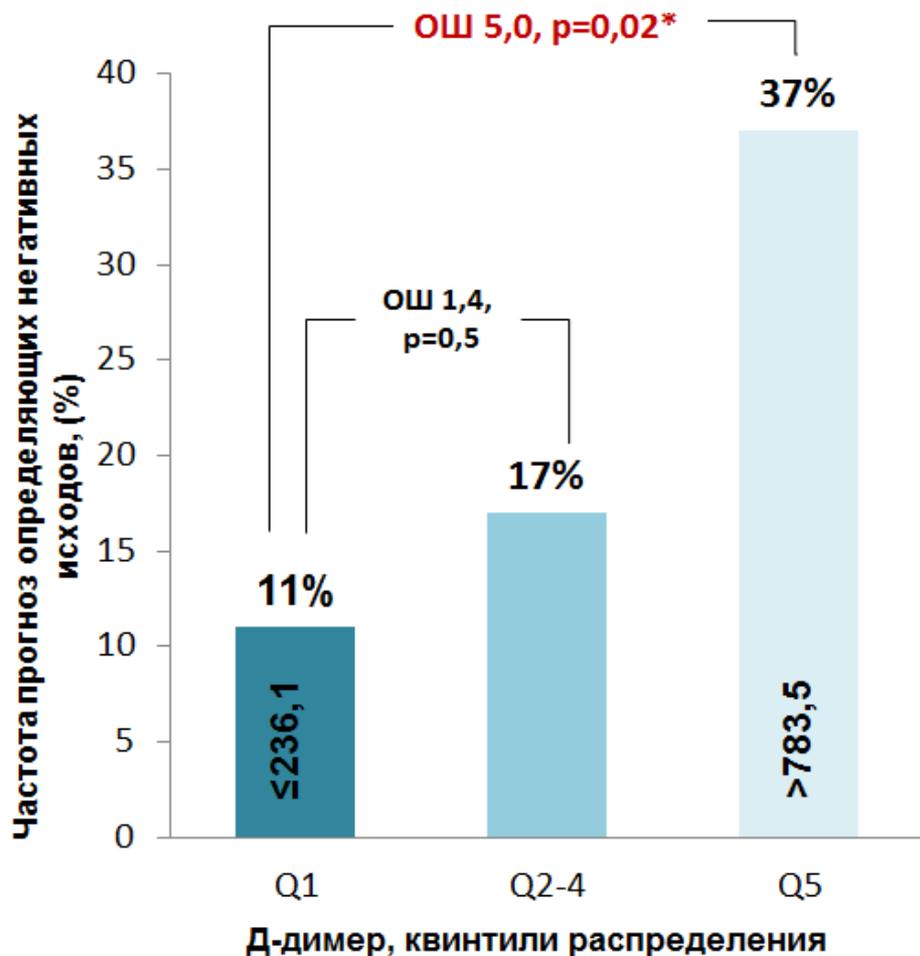
** - ОКС, ИИ/ТИА, ТЭЛА

Факторы риска прогноз определяющих негативных исходов

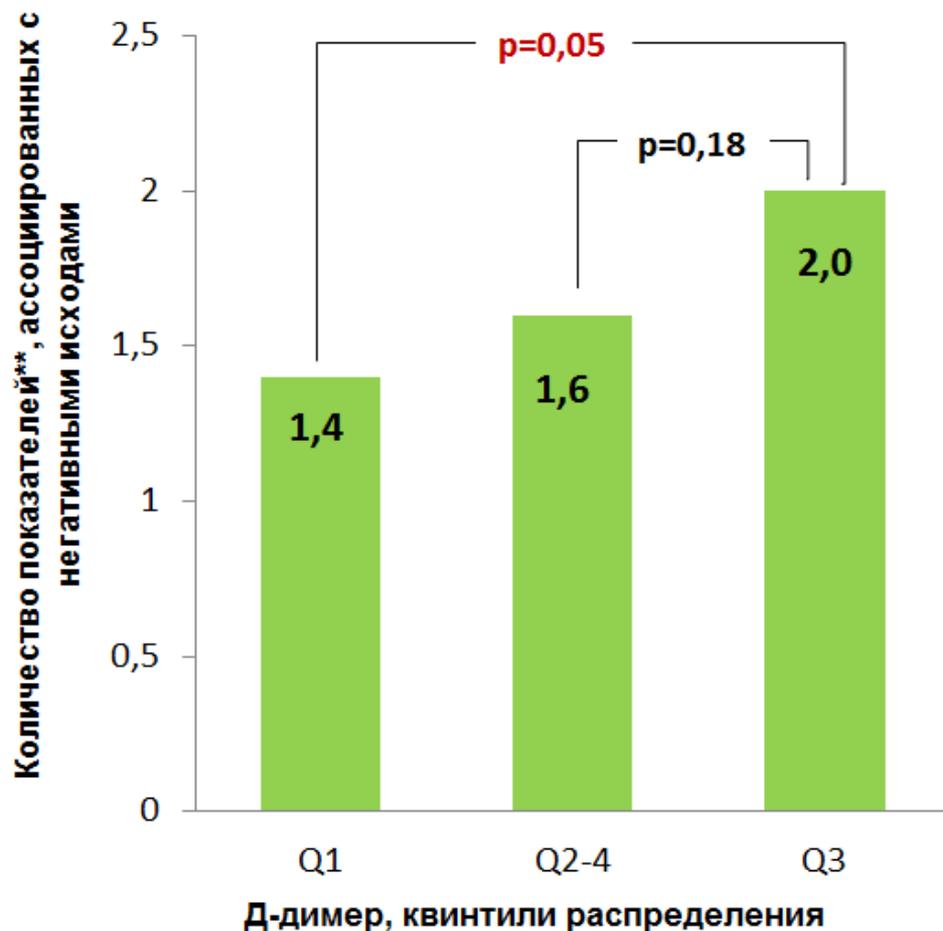
Многофакторный логистический регрессионный анализ



Д-димер и прогноз определяющие негативные исходы



* - с коррекцией на пол и возраст



** - наличие аневризмы аорты/стеноза аортального клапана или ≥2 эпизодов ОКС в анамнезе, одинокое проживание, приём омега-3, ЧКВ в анамнезе, СКФ_{MDRD} ≤ 87,9 мл/мин/1,73м²

- Среди изученных коагуляционных показателей связь с негативным прогнозом была установлена только для Д-Димера: ОШ 5,0 p=0,02 для значений Д-Димера >783,5нг/мл против ≤ 236 нг/мл.
- Влияние Д-Димера не было независимым и определялось количеством клинических факторов риска, отражающих «бремя» атеротромбоза.

Выводы

1. У больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ частота геморрагических осложнений составила 53,2% , среди которых 51,1% составили малые (BARC 1) кровотечения; частота всех тромботических осложнений составила 10,6%.
2. Прогноз определяющие негативные исходы, объединившие BARC 2-5 кровотечения и тромботические осложнения, отмечались у 20,2% больных. Среди изученных коагуляционных показателей связь с негативным прогнозом была установлена только для Д-Димера. Влияние Д-Димера не было независимым и определялось клиническими факторами риска негативных исходов.
3. У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ, значения ОРТ к АДФ менее 205 PRU в тесте VerifyNow связаны с развитием малых кровотечений: стандартизованное ОШ 7,8 (95%ДИ 2,6-26,3), $p=0,0002$. ОРТ к АДФ ≥ 205 PRU не связана с тромботическими исходами, но ассоциируется с наличием сахарного диабета и носительством медленно функционирующего аллеля метаболизма клопидогрела (CYP2C19 *1/*2 и *2/*2): стандартизованные ОШ составили соответственно 5,3 [95%ДИ 1,6-17,0], $p=0,005$ и 6,1 [95% ДИ 2,1-16,9] $p=0,0006$