

Ломакин Н. В.<sup>1</sup>, Бурячковская Л. И.<sup>2</sup>, Сумароков А. Б.<sup>2</sup>, Габбасов З. А.<sup>2</sup>, Герасимов А. Н.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ С ПРОГНОЗОМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: острый коронарный синдром, агрегация тромбоцитов, тромбоз, кровотечения, антитромбоцитарная терапия, прогноз сердечно-сосудистых исходов, клиническая практика.

Ссылка для цитирования: Ломакин Н. В., Бурячковская Л. И., Сумароков А. Б., Габбасов З. А., Герасимов А. Н.

Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования. Кардиология. 2019;59(10):5–13.

### РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение связи высокой функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами у больных острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях выполнения одноцентрового регистрового исследования. 569 больных ОКС наблюдались в рамках кардиорегистра ОКС (регистр острого Коронарного синдрома реальной клинической практики, КАРДИО-ЦКБ), проводимого в ЦКБ УД Президента РФ. Из них у 425 больных, не имевших противопоказаний к проведению двойной антитромбоцитарной терапии, был проведен анализ 30-дневного уровня неблагоприятных событий в зависимости от показателей ФАТ. Установлено, что ФАТ ассоциирована с увеличением летальности в 3,5 раза в группе больных высокого сердечно-сосудистого риска. При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных событий у пациентов, которым измерялась агрегация тромбоцитов, вошли три параметра: хроническая болезнь почек, тип инфаркта миокарда и степень агрегации тромбоцитов >45%. Показатель С-статистики составил 0,77. Обсуждаются проблемы, связанные с изучением подходов к индивидуализации антиагрегантной терапии в реальной клинической практике и вопросы организации подобных исследований. Заключение. Исследование показало, что у больных ОКС повышенные значения агрегации тромбоцитов, а также хроническая болезнь почек и тип 2 инфаркта миокарда связаны с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий.

Lomakin N. V.<sup>1</sup>, Buryachkovskaya L. I.<sup>2</sup>, Sumarokov A. B.<sup>2</sup>, Gabbasov Z. A.<sup>2</sup>, Gerasimov A. N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Management Affairs of President RF, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## RELATION OF FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS TO PROGNOSIS OF UNFAVORABLE CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. RESULTS OF A REGISTRY STUDY

Keywords: ACS; prognosis; functional platelet activity; thrombosis; bleeding; real clinical practice.

For citation: Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I., Sumarokov A. B., Gabbasov Z. A., Gerasimov A. N.

Relation of Functional Activity of Platelets to Prognosis of Unfavorable Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. Results of a Registry Study. Kardiologiia. 2019;59(10):5–13.

### SUMMARY

Aim: to assess relation of high functional activity of platelets to prognosis of unfavorable cardiovascular events in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). Materials. The study was based on the data of a single center ACS registry conducted in the Central Clinical Hospital of the Presidential Affairs Department of Russian Federation. Of 529 included patients in 425 without contraindications to double antiplatelet therapy we carried out analysis of dependence of 30 days level of unfavorable events on parameters of functional activity of platelets. Results. High on-treatment platelet reactivity (HTPR) was found to be associated with 3.5 increase of mortality in the group of patients with high cardiovascular risk. Logistic model of prognosis of unfavorable events based on multifactorial analysis of data from patients with mea-

sured platelet aggregation included chronic kidney disease, type of myocardial infarction, and degree of platelet aggregation >45%. C-statistic was equal to 0.77. We also present in this paper discussion of problems related to studying approaches to individualization of anti-aggregation therapy in real clinical practice and problems of organization of similar studies. *Conclusion.* The study showed that patients with ACS increased platelet aggregation, as well as chronic kidney disease and type 2 MI are associated with a 30 day prognosis of adverse events.

**Information about the corresponding author:** Lomakin Nikita V. – PhD, MD. E-mail: lomakinnikita@gmail.com

В последние годы опубликован ряд работ, посвященных изучению связи уровня функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) с частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [1–9]. Данные этих работ были обобщены в 4 независимых мета-анализах, в которых ФАТ была ассоциирована с повышенным риском развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ), определенного или предполагаемого тромбоза стента и сердечно-сосудистой смерти [10–13]. Однако дискуссия о целесообразности применения оценки ФАТ для определения прогноза у коронарных больных продолжается. Фактическая доказательная база носит противоречивый характер: имеются данные исследований, несомненно указывающие на возможность использования методов оценки ФАТ при определении прогноза, но существуют и работы, содержащие отрицательные выводы [10, 14]. Поэтому дальнейшее изучение вопроса остается актуальным, поскольку физиологические предпосылки к использованию оценки ФАТ свидетельствуют о рациональной сути такого подхода. На практике индивидуализация антитромбоцитарной терапии во многих случаях заключается лишь в учете противопоказаний и опирается на наличие или отсутствие побочных эффектов. Целью данной работы стало изучение связи показателей ФАТ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами заболевания у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в условиях, отражающих клиническую практику. Отличительной особенностью данного исследования явился его регистровый характер, подразумевающий включение всех последовательно поступивших в стационар больных, применение показателей прогностических индексов, использование данных ФАТ при выработке логистической модели прогноза.

**Материалы и методы**

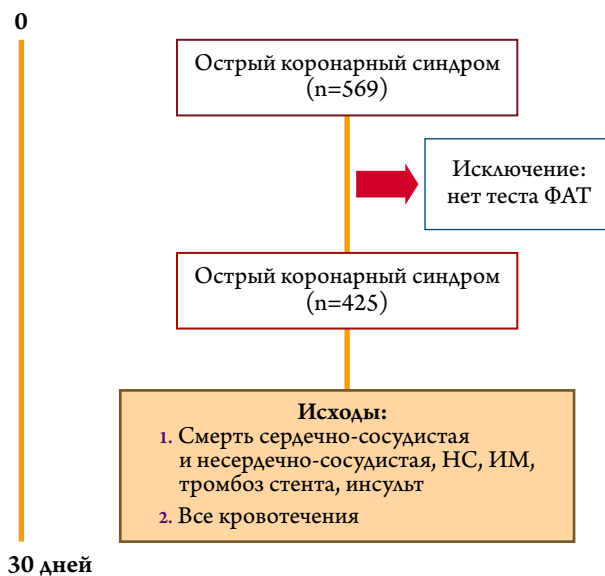
В исследование включали всех последовательно поступивших в стационар на протяжении 3 лет (с 22 декабря 2012г. по 30 декабря 2015г.) больных, госпитализированных в течение 24 ч от начала болевого приступа на машине скорой помощи в реанимационное или кардиологические отделения стационара с диагнозом ОКС (n=750). Дизайн исследования представляет собой одноцентровый проспективный когортный регистр, из которого была выделена группа больных (n=425), получавших двухкомпонентную антиагрегантную терапию (ДАТ),

и у которых было проведено определение показателей ФАТ (рис. 1).

Диагноз ОКС устанавливали в соответствии с принятыми международными критериями диагностики [15, 16]. Все случаи ИМ были распределены и оценены в соответствии с классификацией III универсального определения, что предполагало включение пациентов, соответствующих критериям ИМ 2-го типа [17]. Принятие решения о применении инвазивной стратегии или консервативного подхода к ведению пациента при поступлении его в клинику оставалось за лечащим врачом. Все больные, включенные в исследование, на догоспитальном этапе или при поступлении получали стандартную ДАТ: ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел (n=347) или АСК и тикагрелор (n=78).

Врачи отделений клиники были проинформированы о доступности выполнения в локальной лаборатории исследования ФАТ. Учитывая, что данный тест в соответствии с рекомендациями не является обязательным к выполнению, исследование проводили по усмотрению лечащего врача в сроки от 24 до 72 ч после госпитализации. В зависимости от результатов теста больные были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли пациенты с ФАТ >45% (n=116), во 2-ю включали больных, чувствительных

**Рисунок 1. Дизайн исследования**



ФАТ – функциональная активность тромбоцитов;  
НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

к антитромбоцитарной терапии с более низкими (<45%) значениями ФАТ (n=309).

Оценка прогноза неблагоприятных исходов у больных проводилась по результатам 30-дневного наблюдения. К первичным конечным точкам отнесены сердечно-сосудистая смерть, определенный или предполагаемый тромбоз стента, нефатальный ИМ, эпизод нестабильной стенокардии (НС), ишемический инсульт. К сердечно-сосудистой смерти относятся все случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, произошедшие в период пребывания пациента в стационаре в связи с индексным событием. К определенному тромбозу стента относятся все случаи подтвержденного данными коронарографии или патологоанатомического исследования тромбоза стента, возникшего у пациентов, у которых была выбрана инвазивная стратегия и которые были подвергнуты стентированию. Для доказательства определенного тромбоза стента необходимо следующее:

1. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI, при условии, что имеется хотя бы один из дополнительных критериев:
  - А. Острое появление клинических признаков ишемии в состоянии покоя;
  - Б. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), выявленные вновь и соответствующие критериям ОКС;
  - В. Характерная динамика маркеров повреждения миокарда, соответствующая по критериям острому ИМ;
2. Патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента.

К предполагаемому тромбозу стента относятся все подозрительные случаи, соответствующие критериям, подготовленным участниками круглого стола ARC – Консорциума по академическим исследованиям [18]. Это любая необъяснимая смерть в первые 30 дней или до окончания исследования; любой ИМ, связанный с поражением зоны, в которую ранее был имплантирован стент, без ангиографического подтверждения и в отсутствие иной причины.

В связи с временным лимитом проводимого исследования в данном случае рассматриваются только эпизоды раннего тромбоза, возникшие в диапазоне от 0 до 30 дней. К нефатальному ИМ относятся все эпизоды, возникшие у пациентов в пределах госпитализации и не приведшие к смертельному исходу. Кроме того, все случаи ИМ распределены и оценены в соответствии с классификацией III универсального определения ИМ. К эпизоду НС относятся события, расцененные как ухудшение прогрессирования индексного события у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) без динамики кардиоспецифических ферментов по критериям, соответствующим ИМ. Первичной конечной точкой безопасности считали случаи кровотечений, возникшие в период пребыва-

ния пациента на стационарном лечении по индексному событию, соответствующие типу 3 и 5 шкалы Bleeding Academic Research Consortium (BARC) [18, 19].

ФАТ оценивали по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, исследование которой проводилось на люминесцентном агрегометре Chronolog 700 с использованием в качестве индуктора АДФ в дозе 20 мкмоль; кровь брали утром натощак самотеком в 3,2% цитрат натрия в соотношении 9:1 [11, 20]. Агрегацию тромбоцитов измеряли в течение 6 мин, для получения результатов ориентировались на максимальное значение агрегации тромбоцитов. Критическое значение ФАТ у пациентов с состоявшимися эпизодами, соответствующими критериям первичной конечной точки неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, составило 44,5% с площадью под ROC-кривой 75,7%. Полученное значение характеризуется высокой степенью достоверности (p=0,005). При разделении пациентов на квантили по уровню ФАТ (>35%, >40%, >45% и >50%) выявилось, что достоверное повышение частоты развития событий происходит при уровне ФАТ >45%.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2008 г.), правилами Надалежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP), национальным стандартом о Надалежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379–2005) и другими нормативными документами РФ [21].

### **Статистическая обработка данных**

Измеряемые показатели у больных с симметричным распределением были представлены как среднее ± стандартное отклонение (m±SD), а значения с асимметричным распределением – как медиана с указанием верхнего и нижнего квартилей (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>4</sub>]). Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска развития неблагоприятных исходов использовали переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Оценку качества, прогностическую ценность проведенного логистического анализа проводили с помощью показателя AUC (площадь под ROC-кривой). Анализ кумулятивной выживаемости осуществляли по методу Каплана–Мейера, различия между кривыми выживаемости определяли с помощью критерия log-rank. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с риском развития неблагоприятных исходов, использовали регрессионную модель Кокса с пошаговым отбором независимых переменных. Статистически значи-

мыми считали межгрупповые различия и значения коэффициентов регрессии при  $p < 0,05$ . Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 и Statistica версии 10.

### Результаты

Средний возраст пациентов в когорте составил  $71,2 \pm 13,2$  года. При этом больные с высокой ФАТ были достоверно старше, чем с низкой ФАТ ( $73,16 \pm 1,29$  и  $68,54 \pm 0,71$  года соответственно;  $p = 0,001$ ). Учитывая, что в обеих группах многие больные перенесли кардиальные и цереброваскулярные осложнения, а также что у более 40% пациентов была проведена реваскуляризация миокарда, популяцию изучаемой когорты, без сомнения, следует рассматривать в категории очень высокого риска. Антитромбоцитарная терапия (АСК, ингибиторы

рецепторов  $P_2Y_{12}$ ) назначалась всем больным по показаниям. Кроме того, они получали гепарины (86,5%), пероральные антикоагулянты (3,7%), тромболитики (1,8%), ингибиторы рецепторов  $IIb/IIIa$  (1,1%), а также  $\beta$ -адреноблокаторы (58,3%) и статины (75,7%).

Данные о возрастном и антропометрическом составе групп, особенности анамнеза и оценка состояния больных при поступлении представлены в табл. 1.

При анализе данных о конечных точках в подгруппах с разным уровнем ФАТ было установлено, что в 1-й группе с ФАТ  $>45\%$  произошел 21 исход, соответствующий критериям первичной конечной точки сердечно-сосудистых исходов, а во 2-й группе с ФАТ  $<45\%$  – 16 исходов. Неблагоприятные исходы в группе с высокими значениями ФАТ отмечены в 3,5 раза чаще, чем в группе без повышения ФАТ (17,9 и 5,2% соответственно;  $p = 0,0005$ ; табл. 2).

**Таблица 1. Исходные данные по больным в группах с разными показателями ФАТ**

Параметр	Все (n=425)	1-я группа (n=309)	2-я группа (n=116)	p
<b>Возрастной состав и антропометрические данные</b>				
Средний возраст, годы	71,2±13,2	68,54±0,71	73,1±1,29	0,64
Рост, см	170,55±2,3	171,3±0,47	169,8±0,79	0,082
Масса тела, кг	83,80±1,02	83,9±0,86	83,6±1,33	0,845
Индекс массы тела	28,65±0,48	28,52±0,24	28,97±0,40	0,322
<b>Данные анамнеза</b>				
Инфаркт миокарда	263	32%	41,3%	0,69
ЧКВ	102	36,5%	34,9%	0,44
Нестабильная стенокардия	38	5,8%	5,1%	0,70
Аортокоронарное шунтирование	59	9,3%	0,3%	0,83
Фибрилляция предсердий	100	11,6%	22,4%	0,08
Артериальная гипертензия	380	88,9%	90,5%	0,91
Острое нарушение мозгового кровообращения	70	10,6%	13,8%	0,80
Сахарный диабет	116	15,2%	22,1%	0,27
Хроническая сердечная недостаточность	51	17,7%	33,6%	0,06
Курение	72	14,8%	13,8%	0,42
Хроническая болезнь почек	41	3,5%	6,7%	0,44
<b>Характеристики состояния больных ОКС при поступлении</b>				
ИМ, всего	146	32%	41%	0,69
ИМ с подъемом ST	75	18,4%	15,5%	0,27
Кардиогенный шок	7	1,3%	2,6%	0,61
ЧКВ	338	83,8%	68,1%	0,03
Оценка по GRACE, баллы	126,55	126,45±1,27	126,9±1,05	0,89
Оценка по CRUSADE, баллы	10,75	10,41±0,57	11,53±0,75	0,27
<b>Медикаментозная терапия госпитального этапа</b>				
Пероральные антикоагулянты	16	6,1%	2,9%	0,05
Гепарины в перипроцедурном периоде	368	87,6%	84,4%	0,99
Тромболитические средства (включая догоспитальный этап)	8	1,9%	1,7%	0,73
Ингибиторы $IIb/IIIa$	5	1,6%	0	0,23
Ингибиторы АПФ	174	41,9%	38,2%	0,60
$\beta$ -Адреноблокаторы	248	60%	53,9%	1,00
Статины	322	77,4%	70,6%	0,55
Наркотические анальгетики	55	13,2%	12%	1,00

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.



Таблица 2. Первичные конечные точки (ССО и кровотечения) у больных с различными показателями ФАТ

Параметр	1-я группа (n=309), без повышения ФАТ, абс. (%)	2-я группа (n=116), с высокой ФАТ, абс. (%)	P
Всего исходов	16 (5,2)	21 (17,9)	0,0005
<b>ССО</b>			
Смерть	11 (3,6)	11 (9,4)	0,029
НС	2 (0,65)	9 (7,69)	0,0004
Тромбоз стента	1 (0,34)	1 (0,76)	0,52
ИМ	3 (0,97)	1 (0,85)	>0,05
<b>Первичная конечная точка безопасности</b>			
Кровотечение	4	2	>0,05
<b>Суммарная частота неблагоприятных исходов</b>			
Всего неблагоприятных исходов	20 (6,5)	23 (19,7)	0,0007

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда.

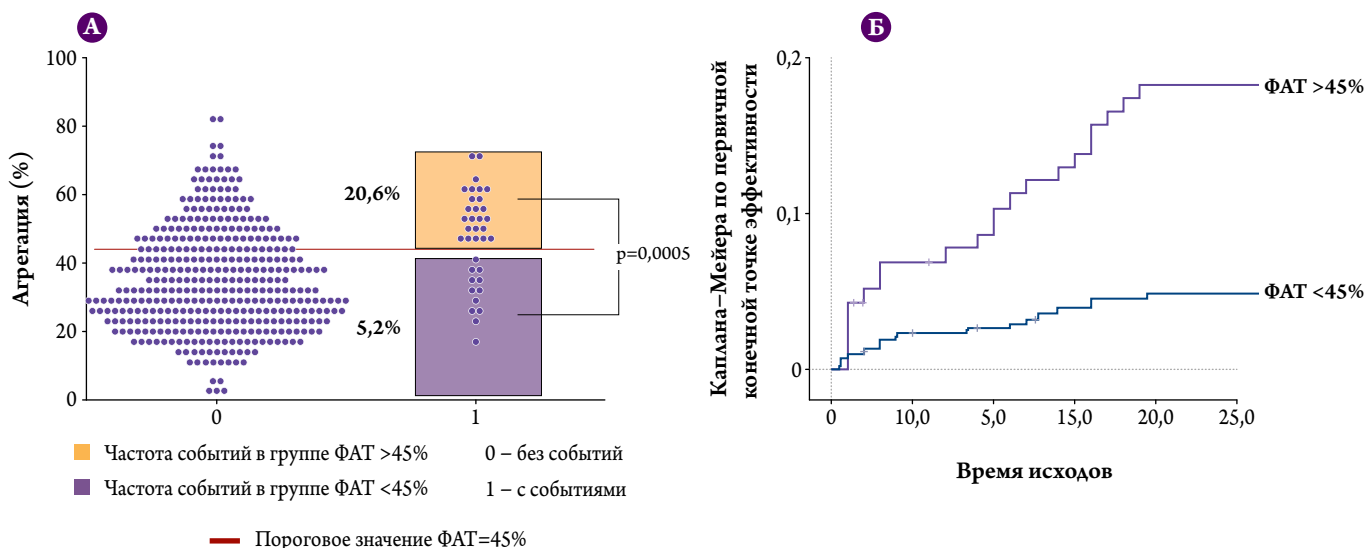
На рис. 2 приведены данные о частоте неблагоприятных исходов у больных двух групп, отличающихся по показателям ФАТ (а), и кривые выживаемости Каплана–Мейера в этих группах (б). У лиц с ФАТ частота наступления неблагоприятных исходов увеличивается и достоверно различается с их уровнем в группе больных, имеющих нормальные или сниженные показатели ФАТ. Необходимо отметить, что кривые выживаемости для обеих групп имеют тенденцию прогрессивного нарастания, что укладывается в общие представления о динамике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на госпитальном этапе после индексного события. Обращает внимание, что тренд к увеличению частоты развития ССО в группе пациентов с ФАТ >45% носит устойчивый характер и проявляется с первых дней после госпитализации.

Небольшой размер выборки не позволил провести анализ точек безопасности, поскольку исследование не облада-

ло для данного анализа достаточной статистической мощностью. Достоверных различий по частоте кровотечений нами не выявлено, однако отмечен тренд к повышению частоты кровотечений по мере снижения ФАТ. Наибольшая частота кровотечений отмечена при ФАТ <15% (p=0,34). Необходимо отметить, что в последнем квартале низких значений ФАТ риск развития кровотечений был в 2,66 раза выше, чем в общей группе обследованных больных.

Был выполнен анализ частоты развития неблагоприятных исходов, включающих ССО и кровотечения. В группе пациентов с высокой (>45%) ФАТ зарегистрировано 23 осложнения (ишемической природы ± кровотечения), что составило 19,7% от числа пациентов в ней. В группе с низкой ФАТ (<45%) было 20 осложнений, которые развились у 6,5% больных, в том числе 4 случая кровотечения. Различия в исходах между группами оказались статистически достоверными (p=0,0007).

Рисунок 2. Сравнение частоты исходов по первичной конечной точке в группах пациентов с различной ФАТ (А) и кривые выживаемости Каплана–Мейера (Б): зеленая линия – 1-я группа, синяя – 2-я группа



ФАТ – функциональная активность тромбоцитов.

Расчет отношения шансов (ОШ) развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, отдельных его значимых составляющих показал, что риск развития всех исходов, входящих в структуру первичной конечной точки при ФАТ >45%, составил 3,99 (95% доверительный интервал – ДИ от 2,0 до 7,96) с высокой степенью достоверности ( $p=0,0001$ ). Самой значимой компонентой в составе первичной точки оказался летальный исход. Риск смерти составил 2,80 (95% ДИ от 1,18 до 2,80;  $p=0,02$ ). Риск развития всех неблагоприятных исходов, включающих сердечно-сосудистые события и кровотечения, составил 3,52 (95% ДИ от 1,85 до 6,70) с высокой статистической достоверностью ( $p=0,0001$ ).

При однофакторном анализе была установлена достоверная и независимая корреляция между риском развития ССО у больных и возрастом, наличием в анамнезе фибрилляции предсердий, инсульта, хронической болезни почек, сниженной фракции выброса левого желудочка, ИМ 2-го типа. Своего рода проверочным параметром является балльная оценка по шкале GRACE, обладающая наиболее высокой диагностической способностью в отношении выявления риска неблагоприятных исходов по сравнению с другими прогностическими шкалами. В нашем исследовании установлена прямая положительная корреляция уровня риска по шкале GRACE с риском развития ССО.

При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных исходов у пациентов, которым проводилась оценка ФАТ, вошли 3 параметра: хроническая болезнь почек (ОШ 6,538;  $p=0,001$ ), тип ИМ (ОШ 1,925;  $p=0,0001$ ) и уровень ФАТ >45% (ОШ 4,418;  $p=0,0001$ ).

Для указанной логистической модели была построена ROC-кривая. Площадь под ROC-кривой равна 0,77 (при 95% ДИ от 0,69 до 0,84), что свидетельствует о ее высокой прогностической значимости. Данный анализ свидетельствует, что пациенты с ИМ 2-го типа имеют достоверно более тяжелый прогноз. При наличии хронической болезни почек у пациента с ИМ 2-го типа измерение ФАТ, безусловно, можно считать целесообразным для более точной стратификации риска.

## Обсуждение

Проблема связи ФАТ с сердечно-сосудистыми исходами, индивидуализации применения и коррекции антитромбоцитарной терапии на основании показателей ФАТ остро обсуждается в последние 20 лет. Это связано с тем, что эффективность антитромбоцитарных препаратов отличается у разных больных [22–24]. Результаты последних исследований неоспоримо свидетельствуют о связи ВОРТ с риском развития ССО [25, 26]. Однако обычный лабораторный мониторинг антитромбоцитарной терапии

не рекомендован принятыми в настоящее время нормативами ESC и ACC/ANA [27, 28]. В первую очередь это связано с отсутствием единого методического подхода к тестированию. В исследовании POPULAR сравнивали 8 лабораторных способов исследования ФАТ у 1069 больных после ЧКВ, получающих клопидогрел. Четыре метода (LTA-5, LTA-20, VerifyNow, PlateletWorks) оказались пригодными для выявления ФАТ, которая достоверно коррелировала с риском развития ишемических осложнений. Другие рассмотренные в этом исследовании методики своей пользы не продемонстрировали [1].

При первичном назначении антиагрегантной терапии влияние на результат может оказывать фактор времени взятия крови, прошедшего после приема препарата. Забор крови в первые несколько часов после нагрузочных доз препарата дает высокий риск получения ложноположительного результата, так как большое число пациентов остаются в зоне ФАТ [2]. Однако в промежутке времени от 1 до 5 сут отмечается статистически значимое и неизменное снижение ФАТ по сравнению с исходным показателем [3].

Выбор дозы индуктора при использовании открытых тест-систем также может влиять на результат. В литературе продемонстрирована высокой силы корреляция между разными дозами индуктора у одного пациента. Хотя считается, что использование высокой концентрации индуктора (20 мкмоль) не позволяет провести оценку «тонких» параметров ФАТ, оно вполне приемлемо для определения остаточной активности тромбоцитов на фоне приема препарата и обладает более высокой воспроизводимостью и низкой вариабельностью при повторном выполнении исследования [14].

Эти важные обстоятельства следует учитывать при рассмотрении результатов мета-анализов, так как гетерогенность включаемых данных может захватывать и исследования с использованием разных технологий определения ФАТ, что делает фактически невозможной их интерпретацию. Многие из этих гетерогенных факторов исследователями опускаются как незначимые и во внимание не принимаются.

К важнейшим факторам, влияющим на выявление вклада оценки ФАТ в прогнозирование риска развития ССО, относится характеристика исследуемой группы больных (острое или стабильное течение ИБС). Можно ожидать различий в среднем базовом значении ФАТ в зависимости от наличия или отсутствия больных ИМ, их доли, типа ИМ, инвазивной или консервативной стратегии лечения [22]. В идеальных условиях для каждой группы риска развития ССО должно быть получено свое целевое значение ФАТ, ассоциированное с риском наступления исходов.

При анализе источников литературы мы обнаружили 4 исследования, которые с учетом приведенных выше

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей в разных исследованиях, проводимых с помощью оценки ФАТ у больных с различными вариантами ИБС

Параметр		Исследование, автор				
		POPULAR	Geisler T. и соавт.	Angiolillo D. и соавт.	Gurbel P. и соавт.	КАРДИО-ЦКБ
Диагнозы в группе наблюдения	стабильная ИБС	±	±	±	±	–
	ОКС	–	±	–	–	±
	ИМ 2-го типа	–	–	–	–	±
Стратегия лечения	инвазивная	±	±	–	±	±
	консервативная	–	–	±	–	±
Первичная конечная точка	смерть от ССО	±	±	±	–	±
	смерть прочая	±	±	–	–	±
	ИМ	±	±	±	±	±
	тромбоз стента	±	–	–	–	±
	инсульт	±	±	±	±	±
	НС	–	–	±	±	±

ФАТ – функциональная активность тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; ССО – сердечно-сосудистые осложнения; НС – нестабильная стенокардия.

Таблица 4. Мультиморбидность больных группы высокого риска из исследования КАРДИО-ЦКБ

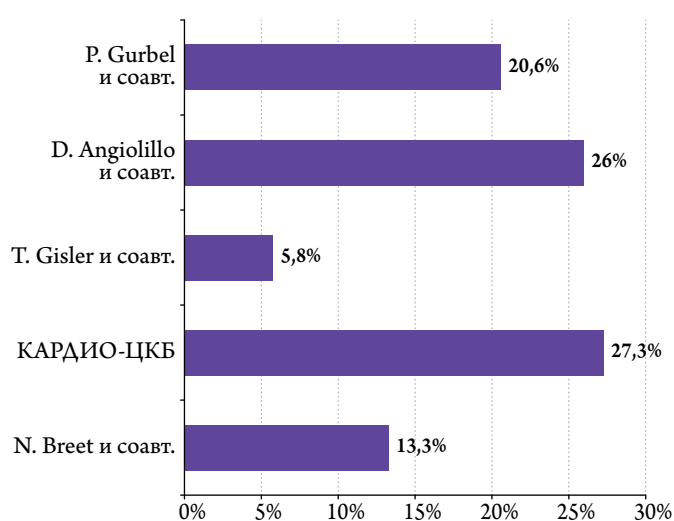
Фактор	Число случаев	% от общего числа больных
Онкологические заболевания	31	5,44
Сепсис	10	1,75
Тяжелая анемия	29	5,09
Противопоказания к ЧКВ	12	2,1
Отказ от ЧКВ	49	8,6

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

критериев можно сравнивать с данными нашего регистра. Сравнительный анализ представлен в табл. 3.

Детальное изучение сравниваемых исследований показало, что популяции больных, включенных в каждое из них, серьезно различаются. Только в исследовании T. Geisler и соавт. [6] были пациенты с ОКС. Большинство работ (за исключением D. Angiolillo и соавт. [8]) ориентируются на инвазивную тактику лечения. В исследованиях POPULAR, D. Angiolillo и соавт. и P. Gurbel и соавт. участвовали только больные со стабильной ИБС [1, 8, 9]. В отличие от такой избирательности, в регистре КАРДИО-ЦКБ, отражающем клиническую практику, присутствовали все группы больных, соответствующие включенным в перечисленные исследования, кроме стабильной ИБС. Другой его важной отличительной особенностью является принцип формирования целевой выборки, основанный на желании исследователей получить реальную непредвзятую популяцию больных ОКС, госпитализирующихся в стационары. В результате в исследование вошли 29,7% пациентов с потенциально крайне высоким риском наступления тяжелых ССО. Из их числа 69% больных имели более 50 баллов по шкале SAPS-II. Более детально данные о дополнительных факторах риска представлены в табл. 4.

Рисунок 3. Частота ФАТ у больных, участвующих в разных исследованиях



ФАТ – высокая функциональная активность тромбоцитов.

Именно включение тяжелых больных и определяет более высокую, чем в других исследованиях, летальность.

Подтверждением значительной разнородности в проводимых исследованиях может служить частота регистрации ФАТ и связанные с этим последующие исходы (рис. 3).

В большинстве приведенных исследований при выборе отрезной точки ФАТ авторы ориентировались на пороговое значение верхнего квартиля, которое колеблется от 49,5% у P. Gurbel и соавт. [9] до 67% у T. Geisler и соавт. [6]. В исследовании КАРДИО-ЦКБ оптимальное критическое значение ФАТ определяли с использованием ROC-модели с учетом критерия равенства чувствительности и специфичности. Она составила  $\geq 45\%$ . В итоге число недостаточно реагирующих больных ока-

залось наибольшим в нашем исследовании, где пороговое значение минимально. Наоборот, самая низкая частота выявления больных с недостаточным ответом отмечена в исследовании, в котором значение ее лабораторного порога было максимальным [6]. Это позволяет предполагать, что при некорректном определении порогового значения отдельные больные группы высокого риска могут попадать в группы чувствительных больных, что искажает результаты исследований.

Кроме того, частота выявления ССО связана со сроками наблюдения пациентов. При 30-дневном периоде наблюдения пациентов с ОКС (исследование КАРДИО-ЦКБ) частота событий минимальная. Она возрастает при 3-месячном [6] и становится максимальной при двухлетнем [8] периоде наблюдения. В исследовании N. Breet и соавт. [1] период наблюдения составил 1 год. При этом частота событий оказалась невысокой ввиду того что в исследование включались пациенты со стабильным течением ИБС, и число нечувствительных к терапии было невелико. Наоборот, высокую частоту развития неблагоприятных исходов в исследовании P. Gurbel и соавт. [12] можно объяснить большим, чем в других исследованиях, числом больных с ФАТ, а также тем, что исследование

относится по срокам к самым первым, когда частота возникновения исходов ввиду несовершенства подходов к лечению была выше.

К разработке дизайна исследований по оценке влияния ФАТ на прогноз должны предъявляться особые требования, главные из которых – максимальная идентичность характеристик группы включенных больных и критерии определения ФАТ. Для получения убедительных результатов целесообразно ориентироваться на группы высокого риска (например, ОКС) и выбирать пороговое лабораторное значение, исходя не только из риска развития тромботических осложнений, а с учетом совокупности риска развития геморрагических и ишемических осложнений, т. е. логики клинической пользы.

### Заключение

Исследование показало, что у больных ОКС повышенные значения агрегации тромбоцитов, а также хроническая болезнь почек и тип 2 ИМ связаны с 30-дневным прогнозом неблагоприятных событий.

*Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10098)*

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Breet NJ. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*. 2010;303(8):754–62. DOI: 10.1001/jama.2010.181
- Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schömig A et al. Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(10):849–56. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.030
- Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann F-J, Metzger DC et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *The Lancet*. 2013;382(9892):614–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61170-8
- Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R et al. Predictive Values of Post-Treatment Adenosine Diphosphate-Induced Aggregation and Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Index for Stent Thrombosis After Acute Coronary Syndrome in Clopidogrel-Treated Patients. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(8):1078–82. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.06.007
- Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B et al. High Residual Platelet Reactivity After Clopidogrel Loading and Long-term Cardiovascular Events Among Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI. *JAMA*. 2011;306(11):1215–23. DOI: 10.1001/jama.2011.1332
- Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *European Heart Journal*. 2006;27(20):2420–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl275
- Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn H-P, Fischer B, Valina CM, Ferenc M et al. Impact of the Degree of Peri-Interventional Platelet Inhibition After Loading With Clopidogrel on Early Clinical Outcome of Elective Coronary Stent Placement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(9):1742–50. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.065
- Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J et al. Impact of Platelet Reactivity on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(16):1541–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.05.049
- Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, DiChiara J, Suarez TA, Singla A et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: A potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets*. 2008;19(8):595–604. DOI: 10.1080/09537100802351065
- Lordkipanidze M, Pharand C, Nguyen TA, Schampaert E, Palisaitis DA, Diodati JG. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients. *European Heart Journal*. 2008;29(23):2877–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn419
- Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CPM, Kenny D, Nugent D et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(6):1183–9. DOI: 10.1111/jth.12231
- Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, Cho PW, Zaman KA, Kreutz RP et al. Platelet Reactivity in Patients and Recurrent Events Post-Stenting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(10):1820–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.041
- Peace AJ, Egan K, Kavanagh GF, Tedesco AF, Foley DP, Dicker P et al. Reducing intra-individual variation in platelet aggregation: implications for platelet function testing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(11):1941–3. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03593.x
- Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for Coronary Stenting: Response Variability, Drug Resistance, and the Effect of Pretreatment Platelet Reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83



15. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999–3054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr236
16. Authors/Task Force Members, Steg PhG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2012;33(20):2569–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020–35. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
18. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, van Es G-A et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17):2344–51. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736–47. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449
20. Hayward CPM, Moffat KA, Raby A, Israels S, Plumhoff E, Flynn G et al. Development of North American Consensus Guidelines for Medical Laboratories That Perform and Interpret Platelet Function Testing Using Light Transmission Aggregometry. *American Journal of Clinical Pathology*. 2010;134(6):955–63. DOI: 10.1309/AJCP9V3RRVNZMKDS
21. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal of the European Communities*. 2001;L121:34–
44. [Av. at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>]
22. Serebruany VL, Gurbel PA, Shustov AR, Ohman EM, Topol EJ. Heterogeneity of platelet aggregation and major surface receptor expression in patients with acute myocardial infarction. *American Heart Journal*. 1998;136(3):398–405. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70212-1
23. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp C. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;101(02):333–9. DOI: 10.1160/TH08-09-0577
24. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Comparison of methods to evaluate aspirin-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Platelets*. 2011;22(3):188–95. DOI: 10.3109/09537104.2010.543963
25. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(2):246–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.067
26. Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011;106(08):211–8. DOI: 10.1160/TH11-03-0137
27. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):34–78. DOI: 10.1093/ejcts/ezx334
28. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(10):1082–115. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.513

Поступила 13.05.19 (Received 13.05.19)