

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041541**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.11.03

(21) Номер заявки
202000201

(22) Дата подачи заявки
2020.06.12

(51) Int. Cl. **G01N 33/68** (2006.01)
G01N 33/66 (2006.01)
G01N 33/49 (2006.01)
G01N 33/86 (2006.01)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫСОКОЙ ОСТАТОЧНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

(43) 2021.12.31

(96) 2020/ЕА/0033 (ВУ) 2020.06.12

(71)(72)(73) Заявитель, изобретатель и патентовладелец:

**ПРОНЬКО ТАТЬЯНА ПАВЛОВНА;
СНЕЖИЦКИЙ ВИКТОР
АЛЕКСАНДРОВИЧ; КОПЫЦКИЙ
АНДРЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ (ВУ)**

(56) ГОЛУХОВА Е.З. и др. Детерминанты высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. Кардиология, 2018; 58(4): 5-14 реферат, строки 7-9

MARCUCCI Rossella et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. Circulation, 2009; 119(2): 237-42, реферат, стр. 239

WO-A2-2014025968

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии. Сущность способа заключается в том, что у пациента со стабильной стенокардией напряжения на 14 сутки после процедуры планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) определяют содержание С-реактивного белка и глюкозы в сыворотке крови, скорость оседания эритроцитов, числовые значения среднего объема тромбоцитов, процента объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов, тромбокрита, учитывают пол и индекс массы тела пациента, количество выкуриваемых сигарет в сутки, функциональный класс стенокардии до процедуры ЧКВ, каждый показатель оценивают в баллах от 0 до 1, и если сумма баллов равна 6 или более, прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов. При выявлении ВОРТ пациенту необходимо назначить проведение агрегометрии. В случае, если пациент набирает менее 6 баллов, риск ВОРТ минимален, проведение агрегометрии не требуется. Применение способа позволит снизить затраты на необоснованное выполнение агрегометрии.

041541

B1

041541
B1

Изобретение относится к области медицины, а именно к кардиологии, и может использоваться для прогнозирования развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

В последние годы в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) растет доля ЧКВ, требующих применения двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов - клопидогрелем. Одна из существенных проблем применения ДАТТ у пациентов с ИБС заключается в развитии резистентности к указанным лекарственным средствам (5-48% к АСК и 20-30% к клопидогрелу) у пациентов со стабильными формами ИБС и с острым коронарным синдромом [1, 2, 3]. Резистентность к действию АСК и клопидогрела ассоциирована с высоким риском смерти, инфаркта миокарда или инсультов у пациентов, страдающих разными формами ИБС [1, 4-6]. Более того, в отличие от пациентов, включенных в программу проспективных клинических исследований, риск клинических событий может быть выше в рутинной практике, и персонализированная антиагрегантная терапия может играть большую роль [3, 6, 7].

Учитывая распространенность ИБС, ее медико-социальную значимость, терапия и вторичная профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений, вопросы индивидуальной чувствительности к антитромбоцитарным лекарственным средствам встают на первое место. С учетом высокой стоимости проведения признанных методик по тестированию функциональной активности тромбоцитов (имедансная агрегометрия Multiplate, автоматизированный метод VerifyNow и VASP метод), сложно внедрить эти методы повсеместно в рутинную клиническую практику. На сегодняшний день не существует единого взгляда на предикторы резистентности к АСК и клопидогрелу, которые могли бы отразить истинный риск тромботических осложнений у пациента, перенесшего плановое ЧКВ [3, 8, 9]. В связи с этим актуальной проблемой является разработка совокупности прогностических клинических и лабораторных маркеров резистентности к АСК и клопидогрелу, что может способствовать оптимизации отбора пациентов для проведения агрегометрии с последующей коррекцией ДАТТ, что, в свою очередь, улучшит результаты лечения пациентов, а также улучшит вторичную профилактику тромботических событий.

Известен способ индивидуального прогнозирования клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом [10], заключающийся в определении функциональной активности тромбоцитов большого методом импедансной агрегометрии в первые сутки манифестации острого коронарного синдрома, но не ранее чем через 60-120 мин после старта двойной антитромбоцитарной терапии; используя комбинацию индукторов агрегации тромбоцитов - раствор коллагена в конечной концентрации 2 мМ и раствор аденозиндифосфата (АДФ) с конечной концентрацией 10 мМ. В последующем записывают агрегатограммы и рассчитывают (с использованием стандартного программного обеспечения) следующие параметры: максимальная амплитуда агрегатограммы на фоне использования двух индукторов агрегации тромбоцитов; скорость агрегации тромбоцитов, рассчитываемая с момента внесения АДФ; суммарная максимальная амплитуда агрегатограммы, записанная при использовании комбинации индукторов агрегации (коллаген + АДФ). Для оценки индивидуальной (персональной) клинической эффективности, проводимой ДАТТ, изученные параметры агрегометрии ранжируются по величине, выражаемой в баллах, сумма которых позволяет оценить индивидуальный (персональный) риск развития повторного тромботического события у больного острым коронарным синдромом и может служить обоснованием принятия решения о продолжении проводимой ДАТТ по прежней схеме либо о ее модификации (смена компонентов, изменение дозировки).

Основными недостатками указанного способа являются трудоемкость и длительность методики, высокая стоимость исследований, ограниченность категорией пациентов с острым коронарным синдромом.

Известен способ прогнозирования риска снижения эффективности антиагрегантной терапии [11], сущность которого заключается в выполнении лабораторного теста индуцированной агрегации тромбоцитов в условиях стационара на фоне приема клопидогрела и аспирина. Если на основании результатов теста выявляется резистентность к используемым препаратам, то лечащий врач осуществляет подбор адекватной антиагрегантной терапии в соответствии с принятыми рекомендациями. В случаях, когда антиагрегантная терапия блокирует реактивность тромбоцитов, пациентам выполняют исследование полиморфизма T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3). При обнаружении у пациента носительства генотипа 786CC гена NOS3 прогнозируют повышенный риск снижения эффективности антиагрегантов и формирования к ним резистентности.

Недостатком указанного способа является то, что он предполагает выполнение агрегометрии и исследование полиморфизма 786CC гена NOS3 практически всем пациентам, что является трудоемким, длительным и имеет высокую стоимость исследований.

Известен способ прогнозирования аспиринорезистентности [12], заключающийся в определении полиморфизмов T1565C гена тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) и A66G гена метионин-синтаза-редуктазы (MTRR), содержания С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 33 (ИЛ 33), интерлейкина 10 (ИЛ 10) у пациентов с артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, длительно принимающих аспирин в профилактической дозе. При содержании СРБ, равном или большем 0,55 мг/мл, ИЛ 33, равном или большем 0,5 пг/мл, и отсутствии ИЛ 10 в сочетании с гено-

типом ТС гена ITGB3 и GG гена MTRR прогнозируют аспиринорезистентность. Технический результат заключается в повышении достоверности выявления пациентов с артериальной гипертензией, у которых длительный прием более 5 месяцев аспирин в дозе 0,75 мг неэффективен.

Недостатком указанного способа является то, что он рассчитан только для пациентов с артериальной гипертензией, определение резистентности проводится только к АСК, когда согласно современным рекомендациям и стандартам у пациентов с ИБС после проведения ЧКВ должна проводиться ДАТТ - сочетание АСК с блокаторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов (клопидогрелем). Кроме этого, осуществление данного способа требует существенных материальных затрат.

Наиболее близким заявляемому является способ прогнозирования высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС перед плановым ЧКВ, при котором перед плановым ЧКВ определяют индекс массы тела (ИМТ), содержание общего холестерина, содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), содержание СРБ, sP-селектина, активность фактора Виллебранда, носительство аллеля CYP2C19*2, и при ИМТ, большем 30 кг/м², содержании общего холестерина больше 5,41 ммоль/л, содержании ЛПНП больше 3,25 ммоль/л, содержании СРБ больше 1,04 мг/л, содержании sP-селектина больше 76,93 нг/мл, и активности фактора Виллебранда больше 79,5% в сочетании с носительством аллеля CYP2C19*2 прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС [13].

Недостатками данного способа является, то, что показатели определяются до проведения ЧКВ, а не после, хотя известно, что проведение ЧКВ с имплантацией стента приводит к травматизации сосудистой стенки, что активизирует тромбоциты и способствует запуску воспалительного процесса, что оказывает влияние на эффективность ДАТТ. Совокупность предложенных исследований требует существенных материальных затрат.

Задача изобретения - разработать способ прогнозирования высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после процедуры планового ЧКВ.

Поставленная задача решается тем, что у пациента со стабильной стенокардией напряжения определяют индекс массы тела, содержание С-реактивного белка в сыворотке крови, при этом отличие состоит в том, что содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определяют на 14 сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства, дополнительно на 14 сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства определяют содержание глюкозы, скорость оседания эритроцитов, числовые значения среднего объема тромбоцитов, процент объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов, тромбокрита, учитывают пол пациента, количество выкуриваемых сигарет в сутки и функциональный класс стенокардии, который был до процедуры чрескожного коронарного вмешательства, каждый показатель оценивают в баллах от 0 до 1 и рассчитывают вероятность высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по формуле

$$\text{ВОРТ} = \text{пол} + \text{ФК} + \text{КС} + \text{ИМТ} + \text{глюкоза} + \text{СРБ} + \text{СОЭ} + \text{MPV} + \text{PLCR} + \text{PCT},$$

где

пол - 1 балл, если пол мужской, и 0 баллов, если пол женский;

ФК - функциональный класс стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов - 1 балл, если II ФК или выше, и 0 баллов, если ФК ниже II;

КС - количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук) - 1 балл, если пациент выкуривает 1 и более штук сигарет в сутки, и 0 баллов, если менее 1 штуки сигарет в сутки;

ИМТ - индекс массы тела (кг/м²) - 1 балл при значении ИМТ, равном 31,1 кг/м² и более, и 0 баллов при значении ИМТ менее 31,1 кг/м²;

глюкоза (ммоль/л) - 1 балл при содержании глюкозы 5,9 ммоль/л и более и 0 баллов, если менее 5,9 ммоль/л;

СРБ - С-реактивный белок (мг/л) - 1 балл при содержании СРБ 5 мг/л и более и 0 баллов, если менее 5 мг/л;

СОЭ - скорость оседания эритроцитов (мм/ч) - 1 балл при значении СОЭ 13 мм/ч и более и 0 баллов, если менее 13 мм/ч;

MPV - числовое значение среднего объема тромбоцитов (фл) - 1 балл при значении MPV, равном 9,5 фл и более, и 0 баллов, если менее 9,5 фл;

PLCR - числовое значение процента объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов (%) - 1 балл при значении PLCR, равном 29,9% и более, и 0 баллов, если менее 29,9%;

PCT - числовое значение тромбокрита (%) - 1 балл при значении PCT, равном 0,203% и более, и 0 баллов, если менее 0,203%;

и если сумма баллов равна 6 или более, прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов.

Способ осуществляют следующим образом.

У пациента со стабильной стенокардией напряжения до процедуры планового ЧКВ определяют функциональный класс (ФК) стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (L. Самреау, 1976), рассчитывают индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²) по формуле Кетле, выясняют количество выкуриваемых сигарет в сутки. На 14 сутки после ЧКВ в сыворотке крови определяют содержа-

ние СРБ и глюкозы. В общем анализе крови, выполненном цитопроочным методом на автоматическом гемоанализаторе, определяют скорость оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч), числовое значение среднего объема тромбоцитов (MPV, фл), числовое значение процента объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов (PLCR, %), числовое значение тромбокрита (PCT, %).

Затем рассчитывают вероятность высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по формуле

$$\text{ВОРТ} = \text{пол} + \text{ФК} + \text{КС} + \text{ИМТ} + \text{глюкоза} + \text{СРБ} + \text{СОЭ} + \text{MPV} + \text{PLCR} + \text{PCT},$$

где

пол - 1 балл, если пол мужской, и 0 баллов, если пол женский;

ФК - функциональный класс стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов - 1 балл, если II ФК или выше, и 0 баллов, если ФК ниже II;

КС - количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук) - 1 балл, если пациент выкуривает 1 и более штук сигарет в сутки, и 0 баллов, если менее 1 штуки сигарет в сутки;

ИМТ - индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) - 1 балл при значении ИМТ, равном $31,1 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более, и 0 баллов при значении ИМТ менее $31,1 \text{ кг}/\text{м}^2$;

глюкоза (ммоль/л) - 1 балл при содержании глюкозы $5,9 \text{ ммоль}/\text{л}$ и более и 0 баллов, если менее $5,9 \text{ ммоль}/\text{л}$;

СРБ - С-реактивный белок (мг/л) - 1 балл при содержании СРБ $5 \text{ мг}/\text{л}$ и более и 0 баллов, если менее $5 \text{ мг}/\text{л}$;

СОЭ - скорость оседания эритроцитов (мм/ч) - 1 балл при значении СОЭ $13 \text{ мм}/\text{ч}$ и более и 0 баллов, если менее $13 \text{ мм}/\text{ч}$;

MPV - числовое значение среднего объема тромбоцитов (фл) - 1 балл при значении MPV, равном $9,5 \text{ фл}$ и более, и 0 баллов, если менее $9,5 \text{ фл}$;

PLCR - числовое значение процента объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов (%) - 1 балл при значении PLCR, равном $29,9\%$ и более, и 0 баллов, если менее $29,9\%$;

PCT - числовое значение тромбокрита (%) - 1 балл при значении PCT, равном $0,203\%$ и более, и 0 баллов, если менее $0,203\%$;

и если сумма баллов равна 6 или более, прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов, если сумма менее 6 баллов, прогнозируют нормальную остаточную реактивность тромбоцитов.

В случае если пациент набирает 6 или более баллов, ему необходимо назначить проведение агрегометрии с арахидоновой кислотой и аденозиндифосфатом (АДФ) для оценки эффективности лечения антитромбоцитарными лекарственными средствами, такими как ацетилсалициловая кислота и клопидогрел.

В случае если пациент набирает менее 6 баллов, проведение агрегометрии не требуется.

Приводим доказательства возможности осуществления изобретения.

В исследование включено 100 пациентов со стабильной стенокардией напряжения (ССН), прошедших обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения в исследование: наличие ССН, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие острого инфаркта миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбофлебит нижних конечностей, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность НПБ и выше (III ФК по NYHA), наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний, активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $180 \text{ тыс.}/\text{мкл}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Процедуре планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с постановкой стентов подвергались 89 пациентов, 11 пациентам проводилась коронарография без постановки стентов. У 60 пациентов ($67,4\%$) стенты были с лекарственным покрытием, у 29 ($32,6\%$) - без лекарственного покрытия. Все пациенты принимали β -блокаторы (биспролол $5-10 \text{ мг}$ или метопролол $50-100 \text{ мг}$), ингибиторы АПФ (лизиноприл $5-20 \text{ мг}$ или рамиприл $5-10 \text{ мг}$), статины (аторвастатин $10-20 \text{ мг}$ или розувастатин $5-20 \text{ мг}$), ацетилсалициловую кислоту (АСК) 75 мг , клопидогрель 75 мг , молсидомин при болях за грудиной. Часть пациентов (75 человек) получала лансопрозол 30 мг .

Все исследования проводились через 14 дней после проведения ЧКВ и коронарографии.

По стандартной методике выполнялись сбор анамнестических данных, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография для всех пациентов, включенных в исследование. Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, СРБ) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200, Китай.

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV (Mean Platelet Volume) - средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) - ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) - тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов, P-LCR (Large Platelet Ratio) - процент объема больших тромбоцитов (размером более 30

фл) к общему объему тромбоцитов, проводили цитопоточным методом на автоматическом гемонализаторе Sysmex XS-500i, Япония.

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультиэлектродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) - для выявления чувствительности к клопидогрелю, арахидоновая кислота (ASPI-test) - для выявления чувствительности к АСК, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) - для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Построение агрегатограмм и расчет результатов проводились автоматически. Основным параметром является площадь под агрегационной кривой (area under curve - AUC). Данный показатель наиболее полно отражает тромбоцитарную активность. Переменная AUC представлена в виде единиц (unit - U).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова и критерия Лиллиефорса (при $p < 0,05$ распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна - Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный тест Фишера. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Для определения отношения шансов (ОШ) строились модели логистической регрессии с одним предиктором. Для полученных моделей определялись пороговые значения вероятностей при помощи ROC-анализа. Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования.

Согласно инструкции работы на приборе Multiplate, при приеме АСК, отрезная точка показателя AUC агрегатограммы ниже 30 U, при приеме клопидогреля - ниже 50 U. При анализе агрегатограмм в нашем исследовании выявлено 45 пациентов (45%) с недостаточным ответом на ДАТТ. Из них со сниженной чувствительностью к АСК было 35 человек (35%), со сниженной чувствительностью к клопидогрелю - 25 человек (25%), со сниженным ответом к двум препаратам одновременно - 15 человек (15%).

Для дальнейшего анализа мы поделили пациентов на 2 подгруппы: первая подгруппа (ПГ1) - лица с нормальным ответом на прием ДАТТ, вторая (ПГ2) - лица со сниженным ответом на ДАТТ (с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов). Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов со стабильной стенокардией напряжения с различным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатели	ПГ1, n=55	ПГ2, n=45
Возраст, лет	59,1±7,9	59,3±5,4
Мужчины / Женщины, n (%)	40 (72,7%) / 15 (27,3%)	38 (84,4%) / 7 (15,6%)
Продолжительность ИБС, лет	2,0 [1,0; 5,0]	3,0 [1,0; 10,0]
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	27 (49,1%)	22 (48,9%)
Функциональный класс стенокардии, n (%) I	9 (16,4%)	2 (4,4%)
II	21 (38,1%)	21 (46,7%)
III	25 (45,5%)	22 (48,9%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (I/II), n (%)	39 (70,9%) / 16 (29,1%)	30 (66,7%) / 15 (33,3%)
Артериальная гипертензия, n (%) / продолжительность (лет)	54 (98,2%) / 8,5 [3,0; 15,0]	45 (100%) / 10,0 [5,0; 20,0]
Сахарный диабет, n (%)	8 (14,5%)	7 (15,6%)
Курение, n (%)	25 (45,5%)	21 (46,7%)
Продолжительность курения, лет	31,0±11,6	29,7±12,3
Количество сигарет в сутки	18,9±10,5	24,1±13,6
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6±4,5	31,2±4,8
Окружность талии, см	101,3±12,1	105,1±11,5
Лица с ожирением	25 (45,5%)	27 (60%)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [4,9; 6,3]	5,9 [5,3; 6,6]
Общий холестерин, ммоль/л	4,6 [3,8; 6,0]	4,7 [4,2; 5,8]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,3; 2,5]	1,9 [1,4; 2,6]
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [79,0; 104,0]	90,0 [81,6; 105,0]
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	73 [65,0; 85,0]	73 [61,0; 85,0]
Прием лансопризола	39 (70,9%)	36 (80,0%)

Как видно из табл. 1, по возрасту, полу, продолжительности АГ и ИБС, по ФК стенокардии и сердечной недостаточности пациенты в подгруппах не отличались. Сопоставимы были биохимические показатели крови, скорость клубочковой фильтрации. Большинство пациентов на момент включения в исследование имели ССН II-III ФК, более 48% пациентов в обеих группах перенесли в прошлом инфаркт

миокарда. Обращает на себя внимание высокий процент курящих лиц и лиц с ожирением (индекс массы тела выше 30 кг/м²) в обеих исследуемых группах.

В подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ регистрировались более высокие значения как ADP-test, так и ASPI-test. Причем TRAP-test у пациентов ПГ2 был также выше по сравнению с пациентами ПГ1 ($p<0,05$), что говорит о изначально высокой агрегационной активности тромбоцитов в подгруппе со сниженным ответом на ДАТТ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели импедансной агрегометрии в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатели	Площадь под кривой (AUC), U	
	ПГ1	ПГ2
ASPI-test	16,0 [12,0; 22,0]	41,0 [32,0; 64,0] ****
ADP-test	29,0 [22,0; 42,0]	53,0 [39,0; 67,0] ****
TRAP-test	83,0 [69,0; 104,0]	101,0 [82,0; 112,0] *

Примечание: * - достоверные отличия между исследуемыми группами, где * - $p<0,05$; **** - $p<0,0001$.

При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации между значениями ASPI-test и полом ($R_s=0,24$; $p<0,05$) и количеством выкуриваемых сигарет ($R_s=0,28$; $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлены ассоциации между значениями ADP-test и индексом массы тела ($R_s=0,22$; $p<0,05$), уровнем глюкозы ($R_s=0,24$; $p<0,05$) и TRAP-test ($R_s=0,56$; $p<0,05$). Не выявлено ассоциаций между значением ADP-test и приемом лансопрозола.

В табл. 3 приведены данные общего анализа крови в исследуемых подгруппах. Как видно из табл. 3, в подгруппе с недостаточным ответом на ДАТТ отмечались более высокие значения СОЭ, MPV, PCT, P-LCR.

Таблица 3

Данные общего анализа крови и тромбоцитарных индексов в подгруппах с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатели	ПГ1	ПГ2
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	7,1 [5,6; 8,8]	8,1 [6,5; 9,0]
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	222,0 [188,0; 247,5]	224,0 [184,0; 293,5]
MPV, фл	8,7 [7,7; 10,3]	10,0 [8,8; 11,0]**
PDW, %	12,5 [11,5; 13,8]	12,8 [11,9; 14,2]
PCT, %	0,19 [0,15; 0,25]	0,22 [0,17; 0,27]*
P-LCR, %	27,8 [22,3; 33,0]	32,3 [28,2; 38,0]*
СОЭ, мм/ч	9,0 [6,0; 16,5]	16,0 [8,0; 22,0]***

Примечание: СОЭ - скорость оседания эритроцитов;

* - достоверные отличия между исследуемыми группами, где * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые корреляции между значениями ASPI-test и СОЭ ($R_s=0,28$; $p<0,01$), количеством лейкоцитов ($R_s=0,28$; $p<0,01$), MPV ($R_s=0,42$; $p<0,001$), PCT ($R_s=0,31$; $p<0,01$) и P-LCR ($R_s=0,35$; $p<0,01$).

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые корреляции между значениями ADP-test и количеством тромбоцитов ($R_s=0,2$; $p<0,05$), PCT ($R_s=0,25$; $p<0,05$) и P-LCR ($R_s=0,28$; $p<0,05$).

Таблица 4

Биохимические маркеры системного воспаления у пациентов с разным ответом на антитромбоцитарную терапию

Показатели/ подгруппы	ПГ1	ПГ2
СРБ, мг/л (n=55/45)	3,0 [1,0; 5,0]	5,0 [2,0; 10,0]*
Фибриноген, г/л (n=55/45)	3,5 [2,6; 4,2]	3,8 [3,0; 4,3]

Примечание: * - достоверные отличия между исследуемыми группами, $p<0,05$.

Как видно из табл. 4, уровень СРБ был выше в группе с недостаточным ответом на ДАТТ по сравнению с ПГ1.

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимые корреляции между значениями ASPI-test и уровнем СРБ ($R_s=0,20$; $p<0,05$), уровнем СРБ и количеством выкуриваемых сигарет ($R_s=0,31$; $p<0,05$).

При построении моделей логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на АСК: мужской пол (ОШ 4,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,7-12,9, $p<0,01$), курение 20 и более сигарет в сутки (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,01-5,6, $p<0,05$), высокие значения MPV (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1-6,0, $p<0,05$), высокие значения СРБ (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,1-

6,2, $p < 0,05$).

При построении моделей логистической регрессии с одним предиктором выявлены факторы, значимо ассоциированные с недостаточным ответом на клопидогрел: уровень СОЭ (ОШ 5,1; 95% ДИ 1,7-15,0, $p < 0,01$), ФК стенокардии (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,2-21,3, $p < 0,05$), уровень глюкозы (ОШ 3,0; 95% ДИ 1,08-8,7, $p < 0,05$), СРБ (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,09-7,5, $p < 0,05$), значения MPV (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,04-7,4, $p < 0,05$), ИМТ (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,02-1,2, $p < 0,05$), P-LCR (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,01-1,2, $p < 0,05$), количество тромбоцитов (ОШ 1,1; 95% ДИ 1,04-1,2, $p < 0,01$).

Для полученных моделей при помощи ROC-анализа определялись пороги отсечения: мужской пол, ФК стенокардии - II, значение ИМТ = 31,1 кг/м², количество выкуриваемых сигарет в сутки = 1 штука, уровень глюкозы в крови = 5,9 ммоль/л и СРБ = 5,0 мг/л, в общем анализе крови СОЭ = 13 мм/ч, MPV = 9,5 фл, P-LCR = 29,9%, PCT = 0,203%.

В дальнейшем была построена модель определения вероятности повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test, где для каждого предиктора превышение его над соответствующим порогом отсечения давало 1 балл. Если сумма баллов была 6 и более, то вероятность наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов (повышенные значения ADP-test и/или ASPI-test) высокая, чувствительность метода равна $Se=71,4\%$, специфичность $Sp=74,1\%$, точность $Acc=80,6\%$. Прогностическая значимость отрицательного результата (вероятность повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test низкая) - 74,1%, прогностическая значимость положительного результата (вероятность повышенных значений ADP-test и/или ASPI-test высокая) - 71,4%.

Таким образом, если сумма баллов равна 6 или более, прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов, если сумма менее 6 баллов, прогнозируют нормальную остаточную реактивность тромбоцитов.

При получении 6 и более баллов пациенту необходимо проведение агрегометрии для контроля эффективности проводимой антитромбоцитарной терапии. Если получено менее 6 баллов, проведение агрегометрии не требуется.

Приводим конкретные примеры, подтверждающие возможность использования изобретения.

Пример 1. Мужчина К., 53 лет, поступил в УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с диагнозом ИБС: ССН ФК III. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертензия 2 ст. риск 4. Н2А (ФК NYHA II). ИМТ 37,1 кг/м². В анамнезе: длительность артериальной гипертензии 15 лет, продолжительность стенокардии 8 лет, стаж курения 20 лет, в среднем выкуривает 20 сигарет в сутки. По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 92 в мин. По результатам коронарографии: ПМЖВ: стеноз более 75% в дистальном отделе 3-го сегмента. Выполнено: стентирование ПМЖВ (3-й сегмент) с имплантацией 1 стента и ЭБД (постдилатация) ПМЖВ (3-й сегмент). В качестве ДАТТ получал 75 мг АСК и 75 клопидогрела.

Лабораторные показатели на 14 сутки после ЧКВ: СРБ - 15,0 г/л, глюкоза - 4,5 ммоль/л. Общий анализ крови: СОЭ - 35 мм/ч, количество лейкоцитов - $8,35 \times 10^9$ /л, количество эритроцитов - $4,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 136 г/л, количество тромбоцитов - 299×10^9 /л, PCT - 0,33%, MPV - 11,0 фл, PDW - 12,2%, PLCR - 32,9%.

ВОРТ = пол (мужской) 1 балл + ФК (III) 1 балл + КС (20 штук) 1 балл + ИМТ (37,1 кг/м²) 1 балл + глюкоза (4,5 ммоль/л) 0 баллов + СРБ (15 г/л) 1 балл + СОЭ (35 мм/ч) 1 балл + MPV (11,0 фл) 1 балл + PLCR (32,9%) 1 балл + PCT (0,33%) 1 балл = 9 баллов, вероятность наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов высокая.

Выполнена агрегометрия: ASPI-test - 71,0 U, ADP-test - 60,0 U. Как видно, по результатам агрегометрии имеется недостаточный ответ на АСК и клопидогрель.

Пример 2. Женщина Ф., 54 года, поступила в УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с диагнозом ИБС: ССН ФК II Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертензия 3 ст. риск 4. Н1 (ФК NYHA I). ИМТ 37,4 кг/м². В анамнезе: длительность артериальной гипертензии 30 лет, продолжительность стенокардии 3 года, не курит. По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 79 в мин. По результатам коронарографии: ПМЖВ: стеноз 75% во 2 сегменте. Выполнено стентирование ПМЖВ 2-й сегмент с имплантацией 2 стентов, ЭБД (постдилатация) ПМЖВ 2-й сегмент. В качестве ДАТТ получала 75 мг АСК и 75 клопидогрела.

Лабораторные показатели на 14 сутки после ЧКВ: СРБ - 9,0 г/л, глюкоза - 4,8 ммоль/л. Общий анализ крови: СОЭ - 25 мм/ч, количество лейкоцитов - $8,79 \times 10^9$ /л, количество эритроцитов - $5,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 157 г/л, количество тромбоцитов - 184×10^9 /л, PCT - 0,22%, MPV - 12,1 фл, PDW - 13,9%, PLCR - 41,6%.

ВОРТ = пол (женский) 0 баллов + ФК (II) 1 балл + КС (0 штук) 0 баллов + ИМТ (37,4 кг/м²) 1 балл + глюкоза (4,8 ммоль/л) 0 баллов + СРБ (9 г/л) 1 балл + СОЭ (25 мм/ч) 1 балл + MPV (12,1 фл) 1 балл + PLCR (41,6%) 1 балл + PCT (0,22%) 1 балл = 7 баллов, вероятность наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов высокая.

Выполнена агрегометрия: ASPI-test - 30,0 U, ADP-test - 65,0 U. Как видно, по результатам агрегометрии имеется недостаточный ответ на клопидогрель.

Пример 3. Мужчина М., 68 лет, поступил в УЗ "Гродненский областной клинический кардиологический центр" с диагнозом ИБС: ССН ФК III постинфарктный (2010) кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий. Артериальная гипертензия 2 ст. риск 4. H1 (ФК NYHA I). ИМТ 27,9 кг/м². В анамнезе: длительность артериальной гипертензии 6 лет, продолжительность стенокардии 6 лет, перенес инфаркт миокарда в 2010 г., стаж курения 40 лет, в среднем выкуривает 20 сигарет в сутки. По ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 80 в мин, полная блокада левой ножки пучка Гиса. По результатам коронарографии: ПКА: реканализированная диссекция со стенозированием 90% на протяжении 1 и 2 сегмента. Выполнено: ЭБД и стентирование ПКА 2 сегмент с имплантацией 2 стентов. В качестве ДАТТ получал 75 мг АСК и 75 клопидогрела.

Лабораторные показатели на 14 сутки после ЧКВ: СРБ - 3,0 г/л, глюкоза - 5,7 ммоль/л. Общий анализ крови: СОЭ - 12 мм/ч, количество лейкоцитов - $4,9 \times 10^9$ /л, количество эритроцитов - $4,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 156 г/л, количество тромбоцитов - 180×10^9 /л, PCT - 0,1%, MPV - 8,2 фл, PDW - 18,1%, PLCR - 22,7%.

ВОРТ = пол (мужской) 1 балл + ФК (III) 1 балл + КС (20 штук) 1 балл + ИМТ (27,9 кг/м²) 0 баллов + глюкоза (5,7 ммоль/л) 0 баллов + СРБ (3 г/л) 0 баллов + СОЭ (12 мм/ч) 0 баллов + MPV (8,2 фл) 0 баллов + PLCR (22,7%) 0 баллов + PCT (0,1%) 0 баллов = 3 балла, вероятность наличия высокой остаточной реактивности тромбоцитов низкая.

Выполнена агрегометрия: ASPI-test - 5,0 U. ADP-test - 32,0 U. Как видно, по результатам агрегометрии имеется достаточный ответ на АСК и клопидогрель.

Преимущества данного способа заключаются в том, что его применение позволит снизить затраты на необоснованное выполнение агрегометрии. Применение способа позволит выявлять лиц с высоким риском высокой остаточной реактивности тромбоцитов в группе пациентов со стабильной стенокардией напряжения после планового ЧКВ. Своевременная коррекция ДАТТ снизит риск развития сердечно-сосудистых осложнений в группе пациентов со стабильной стенокардией напряжения после планового ЧКВ.

Таким образом, предлагаемый нами способ информативен, прост в использовании, не требует существенных материальных затрат. Применение способа возможно как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Литература.

1. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., van der Bom J.G. Huisman M.V. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and metaanalysis / J.D. Snoep, M.M. Hovens, J.C. Eikenboom, J.G. van der Bom, M.V. Huisman // *Arch Intern Med.* – 2007. - Vol. 167, no 15. – P.1593-1599.
2. Oliphant C.S. Clopidogrel response variability: review of the literature and practical considerations / C.S. Oliphant, B.J. Trevarrow, P.P.J. Dobesh // *Pharm Pract.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 26–34.
3. Пучиньян Н.Ф. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике / Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, Л.И. Малинова, П.В. Долотовская // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2017. – № 13 (1). – С. 107-115.
4. Wisman P.P. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / Wisman PP, Roest M, F.W. Asselbergs, et al. // *J Thromb Haemost.* – 2014. – Vol. 12(5). – P. 736-747
5. Warlo E.M.K. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease / E.M.K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thromb J.* – 2019. – Vol. 17. – no 1. – P. 2-9.
6. Tantry U.S. Resistance to antiplatelet drugs: what progress has been made? / U.S. Tantry, M. Gesheff, F. Liu, K. P. Bliden, P.A. Gurbel // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2014. – Vol. 15, issue 17. – P. 2553-2564.
7. Bliden K.P. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid / K.P. Bliden, J. Patrick, A.T. Pennell, U.S. Tantry, P.A. Gurbel // *Future Cardiol.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P. 45-58.
8. Wurtz M. Aspirin in Coronary Artery Disease. An Appraisal of Functions and Limitations / M. Wurtz // *Dan Med J.* – 2015. – Vol. 62(4). – B5011. – P. 1-23.

9. Fontana P. Clinical predictors of dual aspirin and clopidogrel poor responsiveness in stable cardiovascular patients from the ADRIE study / P. Fontana, P. Berdagué, C. Castelli, et al. // J Thromb Haemost. – 2010. – Vol. 8, no 12. – P. 2614-2623.

10. Способ индивидуального прогнозирования клинической эффективности двойной антитромбоцитарной терапии у больных острым коронарным синдромом: пат. 2639772 С1, Рос. Федерация: МПК51 G01N 33/86/ (2006.01) / Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского" Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – № 2016143976; заявл. 08.11.2016; опубл. 22.12.2017, Бюл. № 36. – 13с.

11. Способ прогнозирования риска снижения эффективности антиагрегантной терапии: пат. 2623051 С1 Рос. Федерация: МПК51 G01N 33/50 (2006.01), C12Q 1/68 (2006.01) / С.А. Афанасьев, Э.Ф. Муслимова, Т.Ю. Реброва, Т.Н. Сергеенко, А.Н. Репин; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии". – 2016112983; заявл. 05.04.2016; опубл. 21.06.2017 Бюл. № 18. – 8с.

12. Способ прогнозирования аспиринорезистентности: пат. 2602664 С1, Рос. Федерация: МПК51 G01N 33/86 (2006.01) G01N 33/53 (2006.01) / И.И. Чукаева, А.И. Хачирова, Ф.Д. Ахматова, Л.С. Аронов, Л.В. Ганковская, М.В. Хорева, О.А. Кисляк; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). – № 2015113953/15; заявл. 16.04.2015; опубл. 20.11.2016, Бюл. № 32. – 9с.

13. Голухова Е.З. Детерминанты высокой реактивности тромбоцитов на фоне двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. / Е.З. Голухова, М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – №4. – С. 5–14.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ прогнозирования высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после планового чрескожного коронарного вмешательства, включающий определение индекса массы тела, содержание С-реактивного белка в сыворотке крови, отличающийся тем, что содержание С-реактивного белка в сыворотке крови определяют на 14 сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства, дополнительно на 14 сутки после планового чрескожного коронарного вмешательства определяют содержание глюкозы, скорость оседания эритроцитов, числовые значения среднего объема тромбоцитов, процента объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов, тромбокрита, учитывают пол пациента, количество выкуриваемых сигарет в сутки и функциональный класс стенокардии, который был до процедуры чрескожного коронарного вмешательства, каждый показатель оценивают в баллах от 0 до 1 и рассчитывают вероятность высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) по формуле

$$\text{ВОРТ} = \text{пол} + \text{ФК} + \text{КС} + \text{ИМТ} + \text{глюкоза} + \text{СРБ} + \text{СОЭ} + \text{MPV} + \text{PLCR} + \text{PCT},$$

где

пол - 1 балл, если пол мужской, и 0 баллов, если пол женский;

ФК - функциональный класс стенокардии согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов - 1 балл, если II ФК или выше, и 0 баллов, если ФК ниже II;

КС - количество выкуриваемых сигарет в сутки (штук) - 1 балл, если пациент выкуривает 1 и более штук сигарет в сутки, и 0 баллов, если менее 1 штуки сигарет в сутки;

ИМТ - индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) - 1 балл при значении ИМТ, равном $31,1 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более, и 0 баллов

при значении ИМТ менее 31,1 кг/м²;

глюкоза (ммоль/л) - 1 балл при содержании глюкозы 5,9 ммоль/л и более и 0 баллов, если менее 5,9 ммоль/л;

СРБ - С-реактивный белок (мг/л) - 1 балл при содержании СРБ 5 мг/л и более и 0 баллов, если менее 5 мг/л;

СОЭ - скорость оседания эритроцитов (мм/ч) - 1 балл при значении СОЭ 13 мм/ч и более и 0 баллов, если менее 13 мм/ч;

MPV - числовое значение среднего объема тромбоцитов (фл) - 1 балл при значении MPV, равном 9,5 фл и более, и 0 баллов, если менее 9,5 фл;

PLCR - числовое значение процента объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов (%) - 1 балл при значении PLCR, равном 29,9% и более, и 0 баллов, если менее 29,9%;

PCT - числовое значение тромбокриты (%) - 1 балл при значении PCT, равном 0,203% и более, и 0 баллов, если менее 0,203%;

и если сумма баллов равна 6 или более, прогнозируют высокую остаточную реактивность тромбоцитов.

Репозиторий ГРГМУ

