ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ДО КЛОПІДОГРЕЛЮ МЕТОДОМ СВІТЛОВОЇ ТРАНСМІСІЙНОЇ АГРЕГАТОМЕТРІЇ ПЕРЕД ЕКСТРА- ІНТРАКРАНІАЛЬНИМ СТЕНТУВАННЯМ

Д.В. ЩЕГЛОВ, М.Б. ВИВАЛЬ,
В.П. ХЛОПЕНОВА, С.М. КОНОБАС

ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

***Conflict of Interest Statement (We declare that we have no conflict of interest).**

*Заява про конфлікт інтересів (Ми заявляємо, що у нас немає ніякого конфлікту інтересів).

*Заявление о конфликте интересов (Мы заявляем, что у нас нет никакого конфликта интересов).

***No human/animal subjects policy requirements or funding disclosures.**

*Жодний із об'єктів дослідження (людина/тварина) не підпадає під вимоги політики щодо розкриття інформації фінансування.

*Ни один из объектов исследования не подпадает под политику раскрытия информации финансирования.

***Date of submission — 23.08.19**

*Дата подачі рукопису — 23.08.19

*Дата подачі рукописи — 23.08.19

***Date of acceptance — 11.09.19**

*Дата ухвалення — 11.09.19

*Дата одобрения к печати — 11.09.19

Мета роботи – проаналізувати результати світлової трансмісійної агрегатометрії з аденозиндифосфатом (АДФ) для визначення чутливості тромбоцитів до та після прийому клопідогрелю перед стентуванням церебральних артерій.

Матеріали та методи. У період із січня до жовтня 2019 р. обстежено 36 пацієнтів (19 чоловіків та 17 жінок, середній вік – 41 рік (25–69 років)), яким проведено імплантацію стентів з приводу атеросклеротичного стенозу, ендovasкулярного виключення аневризми мікроспіралями зі стент-протекцією або шляхом імплантації потіксскеровальних стентів на рівні аневризми. Оцінку кривої агрегації з АДФ (концентрація – 5 ммоль/л) проводили до початку антиагрегантної терапії та через 5–7 днів перед процедурою. Резистентність до клопідогрелю визначали за наявності максимальної агрегації на кривій >50 %. У разі резистентності до клопідогрелю збільшували добову та навантажувальну дозу клопідогрелю до 150 та 450 мг відповідно.

Результати. Максимальна АДФ-індукована агрегація до прийому клопідогрелю становила 77,5 [63,0–99,0] %, після прийому – 43 [33,0–61,0] % ($p < 0,0001$). Резистентність до клопідогрелю виявлено у 6 (16,7 %) пацієнтів. Усім особам із низькою чутливістю до клопідогрелю проведено екстра- чи інтракраніальне стентування. Перипроцедурні ішемічні ускладнення були відсутні. У 2 пацієнтів із нормальною відповіддю в ранній післяопераційний період після імплантації стенту виникли тромбоемболічні порушення.

В одному випадку спостерігали геморагічне ускладнення при застосуванні стандартної подвійної антиагрегантної терапії у вигляді рецидивуючої кровотечі з місця пункції стегнової артерії.

Висновки. Світлова трансмісійна агрегатометрія із АДФ є ефективним та відносно дешевим методом визначення реакції тромбоцитів на клопідогрель перед нейро-васкулярним стентуванням. Реакція тромбоцитів на терапію клопідогрелем значно варіює у пацієнтів. Максимальна АДФ-індукована агрегація на тлі прийому стандартної дози клопідогрелю перед стентуванням є важливим прогностичним чинником у виборі оптимального режиму прийому препарату. Терапевтичні підходи для зменшення агрегації тромбоцитів у пацієнтів з високою реактивністю тромбоцитів на тлі стандартної терапії клопідогрелем потребують подальшого вивчення для вибору оптимального препарату та його дози, зменшення кількості тромбоемболічних ускладнень за відсутності збільшення ризику геморагічних.

Ключові слова: клопідогрель; стентування; чутливість; світлова трансмісійна агрегатометрія.

DOI 10.26683/2304-9359-2019-3(29)-27-33

Перелік скорочень

АДФ	Аденозиндифосфат
мшР	Модифікована шкала Ренкіна

Подвійна антиагрегантна терапія ацетилсаліциловою кислотою і клопідогрелем є золотим стандартом профілактики тромбоемболічних порушень у пацієнтів із нейроваскулярним стентуванням [1]. Незважаючи на те, що частота тромбоемболічних ускладнень значно зменшилася після початку використання комбінації зазначених препаратів, на сьогоднішній день після стентування продовжують траплятися ішемічні події [2]. Хоча таке ускладнення, як тромбоз стенту, має багатофакторну етіологію, воно частіше трапляється в осіб із низькою чутливістю до клопідогрелю [3]. Ця проблема в клінічній практиці залишається не вирішеною.

Більшість клінік проводять функціональні та генетичні дослідження тромбоцитів, які дають змогу виявити пацієнтів з високим ри-

зиком ішемічних ускладнень та поганою відповіддю на клопідогрель, для корекції антиагрегантної терапії [4].

Мета роботи – проаналізувати результати світлової трансмісійної агрегатометрії з аденозиндифосфатом для визначення чутливості тромбоцитів до та після прийому клопідогрелю перед стентуванням церебральних артерій.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 36 пацієнтів (19 чоловіків та 17 жінок, середній вік – 41 рік (25–69 років)), котрим у період з січня до жовтня 2019 р. було проведено імплантацію стентів з приводу атеросклеротичного стенозу або виключення із кровотоку церебральних артеріальних аневризм.

Подвійну антиагрегантну терапію застосовували як стандарт для всіх пацієнтів за 5–7 днів до операції. Проаналізовано результати тестування агрегації тромбоцитів, режим антиагрегантної терапії, ішемічні та геморагічні ускладнення, доопераційний стан пацієнта за модифікованою шкалою Ренкіна (мшР) та статус при виписці зі стаціонару. Тромбоемболічним ускладненням вважали подію, яка призвела до погіршення стану пацієнта за

ВИВАЛЬ Микола Богданович
молодший науковий співробітник
ДУ «Науково-практичний
Центр ендovasкулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України»
Адреса: 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди 32, корпус 5
Тел. моб.: +380977099777
E-mail: vyval_mukola@ukr.net,
ORCID ID: 0000-0002-9428-4678

мшР на момент виписки, та ішемічні зміни при нейровізуалізації.

Протокол антиагрегантної терапії

Використано стандартну подвійну антиагрегантну терапію (ацетилсаліцилова кислота у дозі 100 мг і клопідогрель у дозі 75 мг), яку розпочинали за 5–7 днів до операції. Тест на агрегацію тромбоцитів з використанням аденозиндифосфату (АДФ) виконано до операції та безпосередньо перед процедурою всім пацієнтам. Для проведення агрегатометрії використано агрегатометр AP-2110 («Солар», Білорусь) та індуктор агрегації АДФ у розведенні 5 ммоль/л.

За даними агрегатометрії перед процедурою виявляли нечутливість, якщо максимальна агрегація перевищувала 50 % [5]. У разі резистентності пацієнта до клопідогрелю змінювали режим антиагрегантної терапії, зокрема збільшували навантажувальну дозу клопідогрелю до 450 мг та добову дозу до 150 мг.

Статистичний аналіз

Дані щодо агрегації тромбоцитів перевіряли на нормальність розподілу безперервних даних за допомогою критерію Колмогорова–

Смирнова. Дані наведено як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення. Оскільки числові дані щодо функції тромбоцитів не мали нормального розподілу, вони були представлені як середні значення з міжквартильним розмахом. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущими.

Результати

Екстракраніальне стентування проведено 14 (38,9 %) пацієнтам, виключення аневризми мікроспіралями із стент-протекцією – 6 (22,2%), імплантацію потіскерувального стенту – 16 (44,4 %). Доопераційний стан усіх пацієнтів за мшР оцінено 0–2 балами.

Оцінка кривої агрегації до та після використання клопідогрелю показала статистично значуще зменшення максимальної агрегації тромбоцитів, спричиненої індукцією АДФ (від 77,50 [63,0–99,0] % (рис. 1, А) до 43,0 [33,0–61,0] %; $p < 0,0001$) (рис. 1, Б).

У 6 (16,7 %) пацієнтів за даними контрольної агрегатометрії діагностовано нечутливість до клопідогрелю (рис. 2). Усім хворим

Рис. 1. Графіки вимірювань максимальної агрегації на кривій: межі прямокутників указують на 25-й та 75-й квартиль

Рис. 2. Розподіл показників максимальної агрегації після індукції АДФ у концентрації 5 ммоль/л : А – до прийому клопидогрелю; Б – після прийому клопидогрелю (значення максимальної агрегації 50 % використано як порогове для визначення нечутливості до клопидогрелю)

було збільшено добову та навантажувальну дозу клопидогрелю.

Усі процедури нейроваскулярного стентування проведено без періопераційних ішемічних чи геморагічних ускладнень. У 2 (5,5 %) хворих виникли ранні ішемічні порушення після імплантації стенту. В обох пацієнтів стентували хребтові артерії. В одному випадку поява компресійно-дислокаційного синдрому у задній черепній ямці внаслідок вогнища ішемії потребувала декомпресивної трепанії. Обидва пацієнти відновилися за період лікування. Ці пацієнти не мали резистентності до клопидогрелю у післяопераційний період та отримували звичайну подвійну антиагрегантну терапію.

В одному випадку спостерігали геморагічні ускладнення у вигляді рецидивної кровотечі зі стегнової артерії. Пацієнтка окрім подвійної антиагрегантної терапії отримувала ривароксабан у дозі 10 мг/добу та потребувала хірургічного закриття дефекту стінки стегнової артерії.

Пацієнтів без ускладнень виписано без змін за мШР. Стан пацієнтки після декомпресивної трепанії з приводу ішемії у задній черепній ямці на момент виписки оцінено 4 балами; двох пацієнтів, в яких виникли ішемічні порушення, – 2 балами.

Обговорення

Клопидогрель є проліками і метаболізується системою цитохрому р450 в активний метаболіт, який, зв'язуючись з рецептором P2Y₁₂ на тромбоцитах, незворотно інгібує АДФ-індуковану агрегацію [6]. Носії алелів CYP2C19 мають значно нижчий вміст активного метаболіту, що призводить до зменшення рівня пригнічення тромбоцитів клопидогрелем [7]. А. Lepantalo зі співавт. виявили, що підвищений індекс маси тіла, кількість гемоглобіну A1c, С-пептиду і фактора фон Віллебранда є чинниками ризику резистентності до клопидогрелю [8]. Одночасний прийом препаратів також може вплинути на здатність клопидогрелю знижувати реактивність тромбоцитів. Р. Gurbel зі співавт. повідомили, що високі дози блокаторів кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інгібіторів протонної помпи сприяють зниженню відповіді на клопидогрель [9]. W. Lau зі співавт. показали, що аторвастатин сприяє стійкості до клопидогрелю [10]. Розувастатин, на відміну від інших водорозчинних статинів, метаболізується не лише за допомогою CYP2C9, а і CYP2C19, який так само, як і CYP3A4, відіграє важливу роль у метаболізмі клопидогрелю [11, 12].

Методами боротьби із низькою чутливістю є збільшення дози клопидогрелю вдвічі або перехід на тієнопіридини II та III покоління. Перетворення прасугрелю (II покоління тієнопіридинів) на активний метаболіт включає субферменти P450, відмінні від тих, які залучені в перетворення клопидогрелю. Генетичні варіанти системи цитохрому P450 не впливають на рівень активного метаболіту. Тіагрелор та кангрелол (III покоління тієнопіридинів) не є проліками і не потребують залежного від цитохрому P450 перетворення [12, 13].

Усім пацієнтам із діагностованою резистентністю проведено контрольну агрегатометрію після збільшення дози. В усіх випадках досягнуто цільового показника максимальної агрегації після індукції АДФ < 50 %.

Хоча в нашій серії пацієнти з ішемічними ускладненнями були чутливими до клопидогрелю, це не можна пояснити лише недостатнім пригніченням агрегації тромбоцитів. Імовірно, це результат впливу інших як клінічних, так і перипроцедурних чинників (локалізація патології, тип стенту, тривалість імплантації тощо), які не враховували. Дані останніх досліджень демонструють

ефект від визначення групи із резистентністю до клопидогрелю та зміни режиму прийому препарату, а саме зменшення ризику тромбоемболічних ускладнень.

Висновки

1. Світлова трансмісійна агрегатометрія із АДФ є ефективним та відносно дешевим методом визначення реакції тромбоцитів на клопидогрель перед нейроваскулярним стентуванням.

2. Реакція тромбоцитів на терапію клопидогрелем значно варіює у пацієнтів. Максимальна АДФ-індукована агрегація на тлі прийому стандартної дози клопидогрелю перед стентуванням є важливим прогностичним чинником при виборі оптимального режиму прийому препарату.

3. Терапевтичні підходи для зменшення агрегації тромбоцитів у пацієнтів з високою реактивністю тромбоцитів на тлі стандартної терапії клопидогрелем потребують подальшого вивчення для вибору оптимального препарату та його дози, зменшення кількості тромбоемболічних ускладнень за відсутності ризику геморагічних.

References

1. Comin J, Kallmes D. Clopidogrel (Plavix). *American Journal of Neuroradiology*. 2011;32(11):2002-04. doi: 10.3174/ajnr.A2913.
2. Geyik S, Yavuz K, Yurttutan N, Saatci I, Cekirge H. Stent-assisted coiling in endovascular treatment of 500 consecutive cerebral aneurysms with long-term follow-up. *American Journal of Neuroradiology*. 2013;34(11):2157-62. doi: 10.3174/ajnr.A3574.
3. Torrado J, Buckley L, Durán A, Trujillo P, Toldo S, Valle Raleigh J et al. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(15):1676-95. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.023.
4. Ned R. Genetic testing for CYP450 polymorphisms to predict response to clopidogrel: current evidence and test availability application: pharmacogenomics. *PLoS Currents*. 2010;2:RRN1180. doi: 10.1371/currents.RRN1180.
5. Madsen E, Saw J, Kristensen S, Schmidt E, Pittendreigh C, Maurer-Spurej E. Long-term aspirin and clopidogrel response evaluated by light transmission aggregometry, verifynow, and thrombelastography in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clinical Chemistry*. 2010;56(5):839-47. doi: 10.1373/clinchem.2009.137471.
6. Labarthe B, Thérout P, Angioi M, Ghitescu M. Matching the evaluation of the clinical efficacy of clopidogrel to platelet function tests relevant to the biological properties of the drug. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(4):638-45. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.092.
7. Mega J, Hochholzer W, Frelinger A, Kluk M, Angiolillo D, Kereiakes D et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011;306(20). doi: 10.1001/jama.2011.1703.
8. Lepantalo A. Limited early antiplatelet effect of 300 mg clopidogrel in patients with aspirin therapy undergoing percutaneous coronary interventions. *European Heart Journal*. 2004;25(6):476-83. doi: 10.1016/j.ehj.2003.12.016.
9. Gurbel P, Bliden K, Hiatt B, O'Connor C. Clopidogrel for coronary stenting. *Circulation*. 2003;107(23):2908-13. doi: 10.1161/01.cir.0000072771.11429.83.
10. Lau W, Waskell L, Watkins P, Neer C, Horowitz K, Hopp A et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. *Circulation*. 2003;107(1):32-37. doi: 10.1161/01.cir.0000047060.60595.cc.

11. Todorović Z, Djukanović N, Obradović S. Clopidogrel-statin interaction: a missing links. Hospital Pharmacology. 2016;3(2):395-401. doi: 10.5937/hpimj1602395T.
12. Tantry US, Jeong YH, Gurbel PA. The clopidogrel-statin interaction. CIRC J. 2014;78(3):592-4. EPUB 2014 FEB 7. doi: 10.1253/CIRCJ.CJ-14-0068.
13. Mega J, Close S, Wiviott S, Shen L, Hockett R, Brandt J et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel. Circulation. 2009;119(19):2553-60. doi: 10.1161/CIRCULATION.109.851949.
14. Ray S. Clopidogrel resistance: The way forward. Indian Heart Journal. 2014;66(5):530-4. doi: 10.1016/j.ihj.2014.08.012.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛЮ МЕТОДОМ СВЕТОВОЙ ТРАНСМИССИОННОЙ АГРЕГАТОМЕТРИИ ПЕРЕД ЭКСТРА- ИНТРАКРАНИАЛЬНЫМ СТЕНТИРОВАНИЕМ

Д.В. ЩЕГЛОВ, Н.Б. ВИВАЛЬ, В.П. ХЛОПЕНОВА, С.Н. КОНОБАС

ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», г. Киев

Цель работы – проанализировать результаты световой трансмиссионной агрегатометрии с аденозиндифосфатом (АДФ) для определения чувствительности тромбоцитов до и после приема клопидогреля перед стентированием церебральных артерий.

Материалы и методы. В период с января по октябрь 2019 г. обследованы 36 пациентов (19 мужчин и 17 женщин, средний возраст – 41 год (25–69 лет)), которым проведена имплантация стентов по поводу атеросклеротического стеноза, эндоваскулярного выключения аневризмы микроспиралью со стент-протекцией или путем имплантации потоконаправляющих стентов на уровне аневризмы. Оценку кривой агрегации с АДФ (концентрация – 5 ммоль/л) проводили до начала антиагрегантной терапии и через 5–7 дней перед процедурой. Резистентность к клопидогрелю определяли при наличии максимальной агрегации на кривой > 50 %. В случае резистентности к клопидогрелю увеличивали суточную и нагрузочную дозу клопидогреля до 150 и 450 мг соответственно.

Результаты. Максимальная АДФ-индуцированная агрегация до приема клопидогреля составляла 77,5 [63,0–99,0] %, после приема – 43 [33,0–61,0] % ($p < 0,0001$). Резистентность к клопидогрелю выявили у 6 (16,7 %) пациентов. Всем лицам с низкой чувствительностью к клопидогрелю проведено экстра- или интракраниальное стентирование. Перипроцедурные ишемические осложнения отсутствовали. У 2 пациентов с нормальным ответом в ранний послеоперационный период после имплантации стента возникли тромбоэмболические нарушения. В одном случае наблюдали геморрагическое осложнение при применении стандартной двойной антиагрегантной терапии в виде рецидивирующего кровотечения из места пункции бедренной артерии.

Выводы. Световая трансмиссионная агрегатометрия с АДФ является эффективным и относительно дешевым методом определения реакции тромбоцитов на клопидогрель перед нейроваскулярным стентированием. Реакция тромбоцитов на терапию клопидогрелем значительно варьирует у пациентов. Максимальная АДФ-индуцированная агрегация на фоне приема стандартной дозы клопидогреля перед стентированием является важным прогностическим фактором при выборе оптимального режима приема препарата. Терапевтические подходы для уменьшения агрегации тромбоцитов у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне стандартной терапии клопидогрелем требуют дальнейшего изучения для выбора оптимального препарата и его дозы, уменьшения количества тромбоэмболических осложнений при отсутствии увеличения риска геморрагических.

Ключевые слова: клопидогрель; стентирование; чувствительность; световая трансмиссионная агрегатометрия.

EVALUATION OF CLOPIDOGREL RESPONSE WITH LIGHT TRANSMISSION AGGREGOMETRY BEFORE EXTRA- INTRACRANIAL STENTING

D.V. SHCHEHLOV, M.B. VYVAL, V.P. KHLOPENOVA, S.M. KNOBAS

SO «Scientific-practical Centre of Endovascular Neuroradiology NAMS of Ukraine», Kyiv

Objective – to study the result of light transmission aggregometry with ADP for platelet reactivity before and after clopidogrel administration before extra-intracranial stenting.

Materials and methods. Between January and October 2019 36 patients (19 males and 17 females, the average age was 41 years (25–69 years)) who underwent extra or intracranial stenting for atherosclerotic stenosis, endovascular aneurysm coiling with stent-assistance, or implantation of flow diverter were examined. Determination of the aggregation curve with ADP (concentration – 5 mmol/L) was performed before antiplatelet therapy and 5–7 days after before the procedure. Clopidogrel resistance was determined with a maximum aggregation > 50 % on the aggregation curve. In case of clopidogrel resistance, the daily and loading doses were increased to 150 and 450 mg respectively.

Results. The maximum ADP-induced aggregation before clopidogrel admission was 77.50 % [63.0–99.0] and 43 % [33.0–61.0] after admission ($p < 0.0001$). Clopidogrel resistance was detected in 6 (16.7 %) patients. All patients with low sensitivity to clopidogrel underwent extra or intracranial stenting without peri-procedural complications. Thromboembolic complications occurred in 2 patients with a normal response in the early postoperative period after stent implantation, and in 1 case there was a hemorrhagic complication on standard dual antiplatelet therapy in the form of recurrent bleeding from the femoral artery puncture site.

Conclusions. Light transmission aggregatometry with ADP is an effective and relatively cheap method of determination the clopidogrel response before neurovascular stenting. Platelet response to clopidogrel therapy significantly varies among patients. Maximum ADP-induced aggregation on the standard dose of clopidogrel before stenting is an important prognostic factor for deciding the optimal clopidogrel dosage. Therapeutic approaches to reduce platelet aggregation in patients with low response on a standard clopidogrel therapy require further study with the aim to determine the optimal drug and its dose for reducing thromboembolic complications rate, without additional risk of hemorrhagic ones.

Key words: clopidogrel; stenting; sensitivity; light transmission aggregatometry.