

## ХЕМОРАГИЧНИ ИНЦИДЕНТИ В ХОДА НА ДВОЙНА АНТИАГРЕГАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ОКС – ЕДНОГОДИШНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ

Н. Стоянов, А. Постаджиян, В. Велчев и Б. Финков

Клиника по кардиология, УМБАЛ “Света Анна, Медицински университет – София

## HAEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROMES – ONE YEAR FOLLOW-UP

N. STOYANOV, A. POSTADZHIYAN, V. VELCHEV, B. FINKOV

Clinic of Cardiology, UMHAT “Sv. Anne”, Medical University – Sofia

**Резюме.** Двойната антиагрегантна терапия е „златен“ стандарт при лечението на пациенти с остър коронарен синдром (ОКС). Приложението на новите P2Y12 рецепторни блокери (prasugrel и ticagrelor) се препоръчва в последните ръководни правила на Европейското кардиологично дружество. Данните от проведените големи рандомизирани проучвания доказват значимо намаляване на нежеланите исхемични събития при тяхното приложение при пациенти с ОКС. Хеморагичните нежелани събития обаче остават огромен проблем при приложението на двойна антиагрегантна терапия. Мониторирането на тромбоцитната реактивност предоставя възможност за установяване на пациентите с много ниска тромбоцитна реактивност на фона на провежданата терапия, които са изложени по дефиниция на повишен хеморагичен риск. В проведеното проучване са включени 204 пациенти с високорисков остър коронарен синдром (ОКС) със и без ST-елевация, като при всички беше проведена перкутанна коронарна интервенция (PCI). Изследване на тромбоцитната реактивност бе проведено на 24-тия час след PCI и повторно на 30-ия ден след дехоспитализацията. Използван бе стандартизиран протокол за промяна на дозата или вида на P2Y12 рецепторните антагонисти. Основна цел на проучването е да установи ползата от намаляването на дозата на P2Y12 рецепторните блокери при пациенти с установен свръхотговор към приложеното лечение и връзката с хеморагични инциденти при едногодишно проспективно проследяване.

**Ключови думи:** остър коронарен синдром, антиагреганти, тромбоцитна реактивност, кървене

**Summary.** Dual antiplatelet therapy has been considered as a “gold” standard in acute coronary patients treatment. The new P2Y12-receptor blockers (prasugrel u ticagrelor) were strongly recommended in recent guidelines of the European society of cardiology. Their clinical benefit with ischemic averse events reduction was demonstrated in large randomized controlled trials. However, bleeding complications remain huge problem of dual antiplatelet therapy. Platelet monitoring offers the opportunity to detect on-treatment very low platelet reactivity patients, who are in higher hemorrhagic risk. We enrolled 204 high risk patients with acute coronary syndrome (ACS), with or without ST- segment elevation. All of them were treated with percutaneous coronary intervention (PCI). Platelet function testing was performed 24 hours after percutaneous coronary intervention with a second test at 30<sup>th</sup> day after discharge. A standardized protocol for dose adjustment of P2Y12 receptor blockers was used. The aim of the present study was to establish the benefit of P2Y12-receptor blockers dosage reduction in patients with very low platelet reactivity and its relation with hemorrhagic events during one year follow-up of the patients.

**Key words:** acute coronary syndromes, antiplatelet agents, platelet reactivity, bleeding

## ВЪВЕДЕНИЕ

Двойната антиагрегантна терапия – ацетилсалицилова киселина и P2Y12 рецепторен блокатор, е основа на съвременното лечение при пациентите с остър коронарен синдром. Продължителността на двойната антиагрегантна терапия, съобразно публикуваните ръководни правила на Европейското дружество по кардиология, е 12 месеца, независимо дали е проведена, или не, коронарна реваскуларизация. Двата нови P2Y12 рецепторни блокатора празугрел и тикагрелор показват значима редуция на нежеланите сърдечно-съдови събития (ССС, МИ и мозъчен инсулт) в директно сравнение с клопидогрел при пациенти с ОКС. Данните от двете големи рандомизирани проучвания при пациенти с ОКС обаче демонстрират по-висока честота на голямо и фатално кървене (Triton TIMI 38 за празугрел) и нефатално, несвързано с CABG кървене (PLATO за тикагрелор) при дългосрочно проследяване [1, 2]. Измерването на тромбоцитната реактивност в хода на лечението и оптималното ѝ потискане е атрактивна възможност за постигане на баланс в отношението между хеморагични и исхемични инциденти. Няколко рандомизирани клинични проучвания през последните години тестват подобна стратегия, но резултатите от тях са разнопосочни и не дават възможност за категорично заключение [3-15].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Включени и проследени са 204 пациенти с остър миокарден инфаркт, постъпили по спешност в УМБАЛ „Света Анна“ – София, за периода септември 2012-август 2013 г. От тях с остър миокарден инфаркт (ОМИ) със ST-елевация са 130 пациенти (63,2%) и без ST-елевация са 74 (36,3%). Диагнозата ОМИ се поставя при пациентите по три критерия: клинична картина, електрокардиографски промени и характерната констелация на маркерите за миокардна некроза, като в настоящото проучване при всички пациенти е изследван високосензитивен сърдечен тропонин TnI. Пациентите с нестабилна стенокардия (НАП), т.е. без позитивиране на

маркерите за миокардна некроза, са изключени от проучването.

**Скали за определяне на риска.** На всички включени пациенти при хоспитализацията се направи оценка на риска за смърт и смърт и миокарден инфаркт. За установяване на този риск използвахме модела GRACE score (Global Registry of Acute Coronary Events). Освен исхемичния риск чрез GRACE score при всички пациенти бе изчислен и хеморагичият риск чрез скалата Crusade bleeding score. Факторите, участващи във формирането на риска за голямо вътреболнично кървене според тази скала са: хематокрит, креатининов клирънс, сърдечна честота при приема, систолно артериално налягане, известна сърдечно-съдова болест, захарен диабет, признаци на сърдечна недостатъчност и пол.

**Антиагрегантна терапия.** Всички пациенти получаваха ацетилсалицилова киселина (ASA) в стандартни дози (300-500 mg насищаща доза с последваща 100 mg при наивни на медикамент пациенти; 100 mg поддържаща доза при пациенти, приемащи системно медикамента), утвърдени в ръководните правила на Европейското дружество по кардиология. Бяха прилагани следните дозови режими на P2Y12 рецепторни блокери, като видът на антиагрегантната терапията при приема на пациентите бе определен от лекаря в интензивен сектор без рандомизация – клопидогрел 600 mg насищаща доза, с последваща поддържаща доза 75 mg; тикагрелор 180 mg насищаща доза, с последваща поддържаща доза 2 x 90 mg; празугрел 60 mg насищаща доза, с последваща поддържаща доза 10 mg.

**Тестване на тромбоцитната реактивност.** Изследването на P2Y12 медираната тромбоцитна агрегация бе осъществено с метода импедансна агрегометрия с устройството Multiplate analyzer (Verum Diagnostica GmbH, Munich, Germany). Тестване на кръвта при пациентите се провеждаше на 24-ия час след извършване на коронарната ангиопластика при вече приложена натоварваща доза антиагрегант и контролно на 30-ия ден при мониторираната група. При стартиране на теста се смесва в съотноше-

ние 1:1 взетата кръв с физиологичен разтвор на NaCl 0,9% и се темперира на 37°C в продължение на 3 минути. Прибавя се 6,4 IM аденозин дифосфат (ADP) към разредената и темперирана кръв, след което се записва крива, отразяваща степента на тромбоцитната агрегация. Тромботичната агрегация и адхезия се отчитат, като се измерва повишаването на електрическия импеданс между електродите в тест-куветите. Устройството Multiplate analyzer трансформира степента на тромбоцитна реактивност в агрегационни единици.

**Проследяване и крайни точки.** Първичната крайна точка за безопасност е дефинирана като развиване на голямо кървене в рамките на едногодишно проследяване. Вторичната крайна точка за безопасност включва както голямото кървене, така и наличието на малко кървене (всякакво кървене). Използвана е дефиниция за кървене съобразно BARC (Bleeding Academic Research Consortium) класификация за кървене (табл. 1).

*Малко кървене:* всички пациенти, влизащи в критериите за BARC тип 1.

*Голямо кървене:* всички пациенти, влизащи в критериите за BARC от 2 до 5 тип

*Всякакво кървене:* Всички типове кървене по BARC класификацията.

**Статистически методи.** Всички изследвани количествени показатели са представени като средна стойност и стандартно отклонение. Всички изследвани качествени показатели са дадени като брой и процент (n %). За сравнение на количествените показатели с нормално разпределение в изследваните групи е използван t-тест на Student. За сравнение на количествени показатели, чието разпределение е различно от нормалното, е проведен непараметричен анализ на Mann-Whitney. За сравнение на качествени показатели по групи са използвани  $\chi^2$ -тестът на Pearson и тестът на Fischer. Статистическият анализ на данните е извършен с помощта на SPSS-19 версия за Windows. При всички анализи стойностите на  $p < 0,05$  се приемат като сигнификантни за отхвърляне на нулевата хипотеза.

**Таблица 1.** Типове кървене според класификацията BARC

Тип 1	Кървене, което не е причина за пациента да си направи изследвания извън вече планираните, не води до хоспитализация или лечение от медицински специалист; може да включва епизоди, водещи до самостоятелно прекратяване на прилаганата терапия от страна на пациента, без да се консултира с лекар
Тип 2	Всеки признак за кървене (например по-голямо кървене отколкото може да се очаква, включително кървене открито само при провеждане на някакъв тип образна диагностика), неотговарящ на критериите за тип 3, 4 или 5, но отговарящ на поне един от следните критерии: 1) изисква нехирургична медицинска интервенция от медицински специалист, 2) водещо до хоспитализация или 3) изисква последваща оценка
Тип 3а	Изявено кървене със спад на хемоглобина от 3 до < 5 G/dl (при условие, че спадът на хемоглобина е свързан с кървене); Всяка хемотрансфузия при изявено кървене
Тип 3в	Изявено кървене със спад на хемоглобина $\geq 5$ G/dl (при условие, че спадът на хемоглобина е свързан с кървене); Сърдечна тампонада; Кървене, изискващо хирургична интервенция (с изключение на стоматологична/носна/кожна/хемороиди); Кървене, изискващо приложението на интравенозни вазоактивни средства
Тип 3с	Вътречерепен кръвоизлив (не включва микрокръвоизливи или хеморагични трансформации, включително интраспинални) Отделните подкатегории могат да бъдат потвърдени от аутопсия, образни методи или лумбална пункция; Вътреочното кървене, влияещо на визуса
Тип 4	Кървене, свързано с провеждането на аорто-коронарен байпас
Тип 5а	Фатално кървене

## РЕЗУЛТАТИ

**Обща характеристика на пациентите в проучването.** Включени и проследени в рамките на нашето проучване бяха 204 пациенти с ОМИ. От тези пациенти с ОМИ със ST-елевация са 130 пациенти (63,7%) и без ST-елевация са 74 (36,3%). Основните характеристики на рисковия профил на включените лица са представени на таблица 2. Средният риск за настъпване на фатален изход в рамките на настоящата хоспитализация при пациентите, изчислен на базата на рисковия модел GRACE е  $149,83 \pm 32,6$ .

Рискът за настъпване на смърт в периода от дехоспитализацията до 6-ия месец е  $119,27 \pm 28,7$ . Средният изчислен риск за настъпване на голямо вътреболнично кървене с CRUSADE bleeding score е  $7,1 \pm 3,5\%$ .

Първоначалното разпределение по тип антиагрегантен агент е клопидогрел при 123-ма пациенти (60,3%), при 63-ма (30,9%) тикагрелор, при 18 (8,8%) празугрел. Всички пациенти в нашето проследяване бяха подложени на коронарна ангиография по спешност. Инвазивните процедури бяха проведени през радиален достъп при 162-ма (79,4%) пациенти и през феморален достъп при 42-ма (20,6%). Спрямо изследването се установи – 73-ма (35,8%) пациенти с едноклонова коронарна болест, 81 (39,7%) с двуклонова и 50 (24,5%) с триклонова. При лекуването на виновната(-ите) лезия(-и) се имплантираха стентове при 200 от пациентите, докато при 4-ма процедурата бе завърше-

на без имплантация на интракоронарен стент. Разпределението по типа имплантиран стент е следното: 164 (82%) пациенти с метален стент (bare metal stent BMS) и при 36 (18%) пациенти с лекарство-излъчващ(-и) стент(-ове) (drug eluting stents – DES).

След инвазивната процедура на 24-тия час пациентите бяха разделени на две групи с рандомизация: 1. Мониторирана група с изследване на тромбоцитната реактивност и промяна на вида и дозата на P2Y12 рецепторните блокери спрямо резултата ( $n = 99$ ); 2. Контролна група на стандартна антиагрегантна терапия ( $n = 105$ ).

В таблица 2 са представени демографските и клиничните характеристики за пациентите в двете групи. Не се установява сигнификантна разлика по отношение на нито една характеристика между двете проследявани групи. Набелязва се тенденция за по-висока честота на преживян миокарден инфаркт и

**Таблица 2.** Демографски и клинични характеристики на пациентите

	Мониторирана група (n = 98)	Контролна група (n = 105)	Статистическа значимост
Женски пол n/%	27 (27,3%)	32 (30,5%)	P = 0,664
Възраст	$63,57 \pm 13,44$	$65,28 \pm 12,5$	P = 0,35
Диабет n/%	28 (28,3%)	28 (26,7%)	P = 0,876
Хипертония n/%	80 (80,8%)	95 (90,5%)	P = 0,544
Дислипидемия n/%	71 (71,7%)	79 (75,2%)	P = 0,764
Тютюнопушене n/%	44 (44,4%)	44 (41,9%)	P = 0,984
Креатининов клирънс < 60 ml/min	25 (25,3%)	29 (27,6%)	
STEMI n/%	64 (49,2%)	66 (50,8%)	P = 0,884
Едноклонова коронарна болест	39 (39,4%)	34 (32,4%)	P = 0,55
Двуклонова коронарна болест	38 (38,4%)	43 (41%)	P = 0,55
Триклонова коронарна болест	22 (22,2%)	28 (26,7%)	P = 0,3
Преживян миокарден инфаркт	9 (9,1%)	19 (18,1%)	P = 0,069
Предходна PCI	12 (12,1%)	14 (13,5%)	P = 0,836
Аорто-коронарен байпас	3 (3%)	6 (5,7%)	P = 0,5
Преживян мозъчен инсулт	3 (3,1%)	10 (9,5%)	P = 0,08
Периферно-съдова болест	2 (2%)	4 (3,8%)	P = 0,68
CRUSADE	$27,82 \pm 15,13$	$29,01 \pm 15,45$	P = 0,579
CRUSADE (%)	$6,981 \pm 3,54$	$7,251 \pm 3,49$	P = 0,584
GRACE вътреболнична смъртност	$147,58 \pm 33,32$	$151,96 \pm 31,90$	P = 0,338
GRACE смъртност до 6 месеца	$117,27 \pm 30,08$	$121,15 \pm 27,4$	P = 0,336

преживян мозъчен инсулт сред пациентите в контролната група.

След първото изследване на тромбоцитната реактивност в мониторираната група бе направена промяна в терапията на пациентите, намиращи се извън терапевтичния прозорец, по предварително подготвен стандартен протокол. При установените пациенти със слаб или липсващ отговор към приложената антиагрегантна терапия (нонреспондери) се направи превключване на новите антиагреганти със стандартна насищаща доза (Ticagrelor 180 mg и Prasugrel 60 mg). За пациентите със свръхпотисната тромбоцитна активност (хиперреспондери) се предприе стратегия за понижаване на дозата при отделните медикаменти, както следва: от Clopidogrel 75 mg се премина на Clopidogrel 37,5 mg, от Ticagrelor 90 mg с двукратен прием на Ticagrelor 45 mg с двукратен прием, от Prasugrel 10 mg на Prasugrel 5 mg. Пациентите в терапевтичен прозорец останаха на стандартна поддържаща доза на изходния антиагрегант.

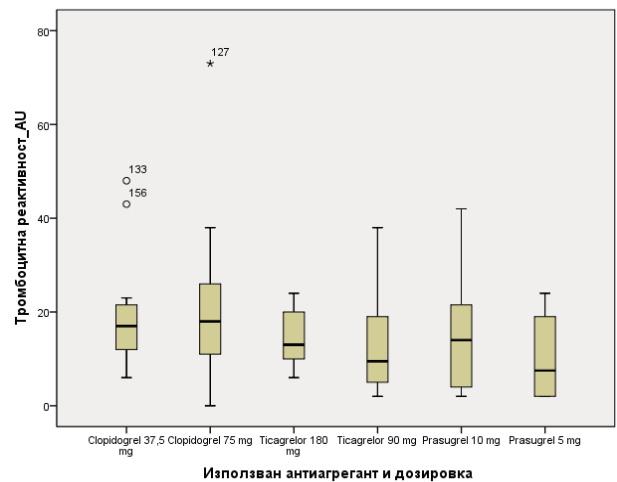
Финалната терапия при пациентите в мониторираната група след промяната на вида и дозовия режим е следната:

- Clopidogrel 37,5 mg – 11 пациенти
- Clopidogrel 75 mg – 42 пациенти
- Ticagrelor 2x 45 mg – 18 пациенти
- Ticagrelor 2x 90 mg – 14 пациенти
- Prasugrel 5 mg – 6 пациенти
- Prasugrel 10 mg – 8 пациенти

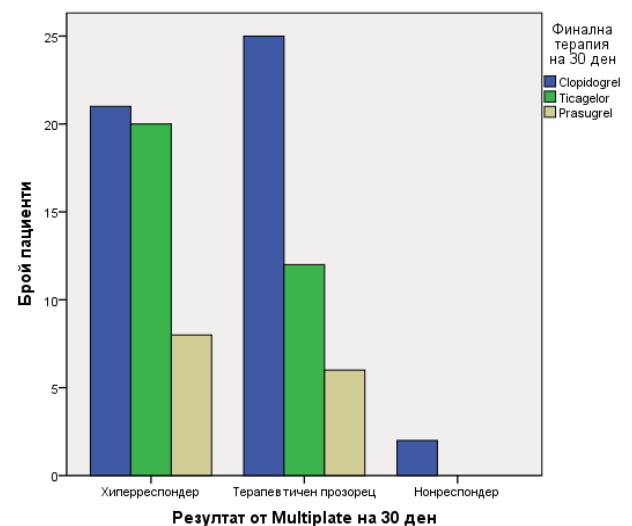
При анализ на резултатите от финалния тест за тромбоцитна реактивност (30-и ден) не се установи статистическа значимост по отношение средните стойности в агрегационни единици при трите P2Y12 рецепторни блокери. Резултатите от теста са както следва – за клопидогрел  $18,1 \pm 13,66$  AU; тикагрелор  $15,6 \pm 9,8$  AU; празугрел  $12,1 \pm 8$  AU (клопидогрел спрямо тикагрелор  $p = 0,39$ ; клопидогрел спрямо празугрел  $p = 0,21$ ; тикагрелор/празугрел  $p = 0,35$ ) (фиг. 1).

При изследването на тромбоцитната агрегация на 30-ия ден след направената промяна на антиагрегантните режими се установи следното разпределение по терапевтичен отговор: 49 (49,5%) остават със свръхпотиснат тромбоцитен отговор, 43 (43,4%) влизат в желаните терапевтичен про-

зорец и 2 (2%) става нонреспондери (фиг. 2). Шестима от проследяваната група нямат втори тест поради настъпване на сърдечно-съдова смърт.



Фиг. 1. ADP медирана тромбоцитна реактивност в трите групи на 30-ия ден от проследяването



Фиг. 2. Разпределение на пациентите по отношение степен на тромбоцитна реактивност при трите антиагреганта след модифициране на терапията при финалното изследване с Multiplate-тест

### Клиничен ход при проследяване на пациентите в проучването

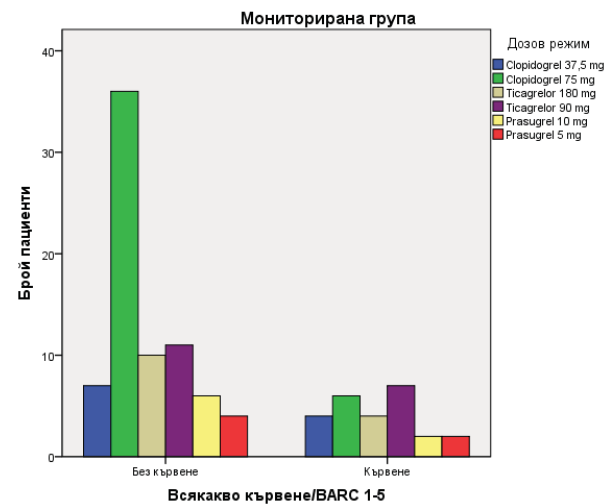
Първичната крайна точка за безопасност (голямо кървене BARC 2-5) се установи с много ниска честота 2,9% (6 пациенти), таблица 3. От случаите на голямо кървене 3 са във вътреболничния период (1,5%) и 3 в останалия период на 12-месечното проследяване. При разглеждане на пациентите с голямо кървене се установява, че 2-ма са с онколо-

гично заболяване, при двама има остро кървене от гастроинтестиналния тракт (ГИТ), 1 пациент е с вътреочен кръвоизлив с нарушаване на зрението и 1 е със спонтанен кръвоизлив в колянна става, налагащ оперативно лечение. Вторичната крайна точка за безопасност, включваща всякакъв тип кървене (BARC 1-5) е достигната при 41 пациенти (20,1%). Факт, който трябва да се отбележи, е че при голяма пропорция от пациентите с кървене, хеморагичното събитие се установява повече от веднъж. 24 (11,8%) пациенти са с регистрирани два и повече хеморагични епизода.

След рандомизацията и разделянето на пациентите в две групи честотата на достигане на първичната крайна точка за безопасност (голямо кървене) е: 4% (4 пациенти) в мониторираната група и 1,9% (2 пациенти) в контролната група ( $p = 0,43$ ). Тенденция за по-голяма честота ( $p = 0,08$ ) за вторичната крайна точка за безопасност (всякакво кървене BARC 1-5) се открива в мониторираната група 25,3% (25 пациенти) спрямо контролната група 15,2% (16 пациенти).

При анализиране на голямото кървене в цялата проследявана група спрямо вида P2Y12 рецепторен антагонист не се установява статистически значима разлика между отделните групи по тип прилаган антиагрегант. След рандомизацията и разделянето на пациентите в мониторирана и контролна група отново не се открива сигнификантна разлика в честотата на големите хеморагични инциденти. При включване към голямото кървене на малкото такова и изследване на показателя общо кървене, заложен като вторична крайна точка, се установява статистически значима по-висока честота на хеморагичните инциденти при новите антиагреганти в общата и контролната групи. В общата група пациентите на тикагрелор ( $p = 0,02$ ) и на празугрел ( $p = 0,002$ ) имат по-висока честота на всякакво кървене в сравнение с клопидогрел. Сред пациентите

в контролната група отново се открива сигнификантна разлика в показателя всякакво кървене за пациентите на тикагрелор ( $p = 0,04$ ). В мониторираната група не се отчита статистически значима разлика в честота на общото кървене при новите антиагреганти спрямо клопидогрел (тикагрелор  $p = 0,27$ ; празугрел  $p = 0,22$ ; нови P2Y12 рецепторни блокери групирани  $p = 0,16$ ) (фиг. 3).



Фиг. 3. Общо кървене в мониторираната група спрямо използвания дозов режим на P2Y12 рецепторен блокер

### ОБСЪЖДАНЕ

При проследяване на първичния краен показател за безопасност в нашето проучване не се установява статистически значима разлика между двете групи ( $p = 0,43$ ). Този резултат най-вероятно се дължи на много ниската честота на голямото кървене в нашето проучване при едногодишното проследяване 1,9% (2 пациенти) в контролната група и 4% (4 пациенти) в мониторираната. В съзвучие с рисковите скали за кървене се установява по-голяма честота на голямо кървене при пациентите от женски пол, в напреднала възраст, с по-ниска телесна маса, с понижени стойности на хемоглобин и понижен креатининов клирънс.

Таблица 3. Хеморагични инциденти в хода на проследяването

	Мониторирана група (n = 99)	Контролна група (n = 105)	
Първична крайна точка за безопасност (BARC 2-5)	4% (4 пациенти)	1,9% (2 пациенти)	P = 0,43
Вторична крайна точка за безопасност (BARC 1-5)	25,3% (25 пациенти)	15,2% (16 пациенти)	P = 0,08

Установява се голяма пропорция пациенти, достигащи вторичния краен показател за безопасност (всякакъв тип кървене BARC 1-5) 41 пациенти (20,1%). Тази голяма честота може да се обясни с широката употреба на новите P2Y12-рецепторни блокери в нашето проучване 47,4% от пациентите са третирани с новите антиагреганти (тикагрелор – 33,3% и празугрел – 14,1%). Това се доказва и при статистическия анализ, при който се установи, че като основен предиктор за развитие на всякакъв тип кървене е приложението на новите антиагрегантни агенти (тикагрелор и празугрел). Основната пропорция хеморагии в тази група са подкожни петехии и малки хематоми, които не водят до появата на голямо кървене при едногодишното проследяване. От нашите данни се оказва, че приложението на новите антиагреганти не е свързано с компромис в безопасността.

Съществува оскъдно количество данни за връзката между свръхсилният отговор към терапията с P2Y12-рецепторни блокери и кървенето. В относително наскоро излязло едноцентрово рандомизирано проучване се установи трикратно повишен риск от вътреболнично кървене при пациентите, които имат свръхотговор към терапията с клопидогрел [16]. В проучването POBA (The POBA study – Clinical Implications of Very Low On-Treatment Platelet Reactivity in Patients Treated With Thienopyridine) се сравняват 1542 пациенти, приемащи стандартна (75 mg), повишена (150 mg) поддържаща доза клопидогрел и стандартна доза празугрел (10 mg) по отношение степен тромбоцитна реактивност и клиничен ход. Като резултат се установява сигнификантна връзка между кървене и свръхотговор към лечението (хиперреспондърство) и при трите групи. Най-голяма честота на хеморагични събития се регистрира в групата, приемаща празугрел 10 mg, а най-малка – в групата на клопидогрел 75 mg. Като извод от получените данни авторите отчитат, че хиперреспондърството е най-силният предиктор за кървене без значение от вида и дозовия режим на приложената терапия [14]. От данните, докладвани при едногодишно проследяване в мултицентровия регистър ADAPT-DES, с включе-

ни 8500 пациенти след PCI, като независим предиктор за голямо несвързано с САВГ кървене се установява свръх потиснатата тромбоцитна реактивност при пациентите, третирани с клопидогрел [16]. При директното сравняване на новите, по-потентни антиагреганти с клопидогрел се отчита повишената честота на хеморагичните нежелани събития [1, 2]. Две скоро публикувани проучвания показват отново връзката между кървене и хиперреспондърство, но при пациенти, приемащи единствено празугрел [17, 18].

Установените данни в нашето проучване за голяма честота на всякакво кървене кореспондират с наличието на много висок процент пациенти със свръхпотиснатата реактивност на тромбоцитите, както при новите антитромбозни агенти, така и при клопидогрел. Подобна на нашата стратегия за намаляване на дозата на прилаганите антиагрегантни агенти е използвана от Савова [19] при 21 пациенти с установено малко кървене и свръхпотискане на тромбоцитната реактивност. В това проучване се докладва влизане на тромбоцитната инхибиция в границите за добър отговор и преустановяване на кървенето. Тази стратегия за редуциране на дозите на P2Y12 антагонистите с цел вкарване на тези пациенти в терапевтичния прозорец не доказва глобално своята ефективност в нашето проучване. Независимо от вида на прилагания антиагрегант, пропорцията болни, преминаващи в групата на златна среда на тромбоцитна реактивност след първоначално хиперреспондърство е между 30 и 45%. Оказа се, че дори с намаляване дозата на половина броят на пациентите със свръхпотиснатата тромбоцитна реактивност не се редуцира значимо, като е над 50% и за трите антиагреганта. Този факт би имал изключително голямо значение за тази група пациенти, ако се докаже в големи рандомизирани проучвания връзката между хиперреспондърството и голямото кървене. По наше мнение, в специализираната литература има твърде малко фармакодинамични проучвания с модификация на дозовия режим и неговата оценка в динамика, което считаме, че е съществено преимущество на проведеното проучване.

Акцент трябва да се постави и на много високата честота на хиперреспондери в клопидогреловата група. Тези данни навеждат на мисълта, че превключването от новите по-мощни антиагреганти към клопидогрел като стратегия за намаляване честотата на хиперреспондерството и съответно хеморагичния риск би се оказала неуспешна въпреки данните от сравнително малко проучване на Kerneis, в което се установява, че превключването на терапията от празугрел към клопидогрел би могло да намали риска от малко кървене [20].

### Библиография

1. Wiviott, S. D. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. – N. Engl. J. Med., **357**, 2007, № 20, 2001-2015.
2. Wallentin, L. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. – N. Engl. J. Med., **36**, 2009, № 11, 1045-1057.
3. Stone, G. W. ADAPT-DES: a large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship of platelet responsiveness to stent thrombosis after DES implantation. – Lancet, **382**, 2013, (9892), 614-623.
4. Bonello, L. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. – J. Am. Coll. Cardiol., **51**, 2008, № 14, 1404-1411.
5. Bonello, L. et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. – Am. J. Cardiol., **103**, 2009, № 1, 5-10.
6. Valgimigli, M. et al. Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel (3T/2R) investigators. Intensifying platelet inhibition with tirofiban in poor responders to aspirin, clopidogrel, or both agents undergoing elective coronary intervention: results from the double-blind, prospective, randomized tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel study. – Circulation, **119**, 2009, № 25, 3215-3222.
7. Cuisset, T. et al. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors improve outcome after coronary stenting in clopidogrel nonresponders: a prospective, randomized study. – JACC Cardiovasc. Interv., **1**, 2008, № 6, 649-653.
8. Price, M. J. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. – JAMA, **305**, 2011, № 11, 1097-1105.
9. Wang, X. D. et al. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. – Clin. Cardiol., **34**, 2011, № 5, 332-338.
10. Aradi, D. et al. Justification of 150 mg clopidogrel in patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. – Eur. J. Clin. Invest., **42**, 2012, № 4, 384-392.
11. Ari, H. et al. The effect of high-dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). – Int. J. Cardiol., **157**, 2012, № 3, 374-380.
12. Hazarbasanov, D. et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. – J. Thrombosis and Thrombolysis, **34**, 2012, № 1, 85-90.
13. Trenk, D. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. – J. Am. Coll. Cardiol., **59**, 2012, № 24, 2159-2164.
14. Cuisset, T. et al. Clinical Implications of Very Low On-Treatment Platelet Reactivity in Patients Treated With Thienopyridine (The POBA Study) – JACC, Cardiovascular Interventions, **6**, 2013, № 8, 854-863.
15. Jean-Philippe, C. et al. Investigators Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. – N. Engl. J. Med., **367**, 2012, 2100-2109.
16. Sibbing, D. et al. Antiplatelet effect of Clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. – J. Thrombosis and Haemostasis, **8**, 2010, 250-256.
17. Bonello, L. et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. – J. Thromb. Haemost., **10**, 2012, 1999-2005.
18. Cuisset, T. et al. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy. – Int. J. Cardiol. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.214.
19. Савова, Д. Мониторинг на тромбоцитната активност чрез импедансна агрегометрия при лечение с клопидогрел и/или аспирин при високорискови пациенти с коронарна артериална болест. Автореферат на дис. труд за присъжданена образователна и научна степен "доктор", София 2013.
20. Kerneis, M. et al. Switching acute coronary syndrome patients from prasugrel to clopidogrel. – JACC Cardiovasc. Interv., **6**, 2013, 158-165.

✉ Адрес за кореспонденция

Д-р Николай Стоянов  
Клиника по кардиология  
УМБАЛ "Света Анна"  
ул. „Д. Моллов“ № 1  
1784 София  
☎ 0888530858  
e-mail: nikstoyanov@abv.bg

✉ Address for correspondence:

Dr Nikolay Stoyanov, MD  
Clinic of Cardiology  
St. Anne University Hospital  
1, D. Mollov str  
1784 Sofia  
☎ 0888530858  
e-mail: nikstoyanov@abv.bg