

Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике

Никита Филиппович Пучиньян*, Николай Викторович Фурман,
Лидия Игоревна Малинова, Полина Владимировна Долотовская

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Контроль эффективности лекарственной терапии является одной из наиболее обсуждаемых проблем в повседневной клинической работе. Появление новых препаратов, методов анализа, стандартов, протоколов ведения, и клинических рекомендаций повышает информационную нагрузку на практикующих врачей, требует существенных затрат сил и времени для самообразования. Цель обзора – в краткой форме помочь практикующим врачам получить необходимые сведения по проблеме контроля антитромбоцитарной терапии. В обзоре воедино сведены данные современных клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у больных ишемической болезнью сердца, приведены сведения о существующих подходах к контролю антитромбоцитарной терапии, изложенные в клинических рекомендациях и консенсусах специалистов. Представлены сведения о наиболее распространенных современных методах контроля эффективности антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрел, резистентность, контроль.

Для цитирования: Пучиньян Н.Ф., Фурман Н.В., Малинова Л.И., Долотовская П.В. Проблема контроля эффективности антитромбоцитарной терапии в кардиологической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(1): 107-115. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115>

Monitoring of the Effectiveness of Antiplatelet Therapy in Cardiology Practice

Nikita F. Puchinian*, Nikolai V. Furman, Lidiya I. Malinova, Polina V. Dolotovskaya
Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Monitoring of the effectiveness of drug therapy is one of the most debated issues in everyday clinical practice. The emergence of new drugs, methods of analysis, standards, management protocols, and clinical guidelines increases the information load on practitioners and requires a significant investment of time and efforts for self-education. The purpose of the review is to help practitioners in summary form to obtain the necessary information on the issue of control of antiplatelet therapy. The review brings together data from current clinical recommendations on antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease, gives information of existing approaches to control of antiplatelet therapy specified in the guidelines and the consensus of experts. It presents information on the most common modern methods of monitoring of the antiplatelet therapy effectiveness.

Keywords: ischemic heart disease, antiplatelet therapy, aspirin, clopidogrel, resistance, control.

For citation: Puchinian N.F., Furman N.V., Malinova L.I., Dolotovskaya P.V. Monitoring of the Effectiveness of Antiplatelet Therapy in Cardiology Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(1):107-115 (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-1-107-115>

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): puchin@yandex.ru

Введение

Активация тромбоцитов – ключевое звено атеротромбоза и, следовательно, целого ряда угрожающих жизни состояний, им обусловленных, в том числе, острого коронарного синдрома (ОКС), включающего инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема ST и нестабильную стенокардию. Поэтому подавление/снижение агрегационной активности тромбоцитов является «краеугольным камнем» терапии и профилактики атеротромбоза, а антитромбоцитарные (антиагрегантные) препараты (ААП) – обязательный компонент терапии и профилактики целого ряда сер-

дечно-сосудистых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит атеротромбоз [1, 2].

Как показано в большом количестве исследований, мета-анализов и систематизированных обзоров, назначение ААП больным ОКС способствует улучшению прогноза пациента независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Применение ААП должно начинаться в как можно более ранние сроки развития ОКС на догоспитальном или стационарном этапах оказания помощи, и должно продолжаться на протяжении всей госпитализации и после выписки из стационара.

Received / Поступила: 02.12.2016

Accepted / Принята в печать: 09.12.2016

Основные антитромбоцитарные средства

Препаратами с доказанной эффективностью в плане улучшения исходов и прогноза больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) на данный момент являются ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибирующая метаболизм арахидоновой кислоты (табл. 1), и блокаторы (ингибиторы) P2Y₁₂ аденозиновых рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [3,4]. Наиболее часто применяемыми в настоящее время ААП являются АСК и клопидогрел (рис. 1).

По современным представлениям с целью профилактики развития атеротромботических осложнений больным со стабильной ИБС без ИМ в анамнезе рекомендовано применение АСК, при непереносимости допускается применение клопидогрела [6], а у больных ОКС (независимо выбранной стратегии – консервативной или инвазивной) и после проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) обязательным

считается назначение АСК в сочетании с одним из блокаторов P2Y₁₂ рецепторов (табл. 2), т. е. «двойной антитромбоцитарной терапии» (ДАТ) [2-4].

По данным современных регистров различия в эффективности применения ДАТ и частоте осложнений у пациентов с ОКС без подъема ST и у пациентов с подъемом ST отсутствуют. В реальной клинической практике частота летальных исходов, ишемических событий, а также частота кровотечений были такими же или даже превышали данные, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований блокаторов P2Y₁₂ рецепторов. Эти различия объясняются принципами отбора пациентов в рандомизированные клинические исследования [4].

Клопидогрел используется в терапии пациентов с ЧКВ на протяжении 15 лет, поэтому основной массив данных накоплен относительно опыта применения клопидогрела, в то время как накопленных данных об использовании прасугрела пока еще недостаточно для метаанализа. Данные об использовании тикагрелора,

Table 1. Main classes of antiplatelet drugs

Таблица 1. Основные классы применяемых антиагрегантных (антитромбоцитарных) препаратов

Препарат	Механизм действия	Применяемые дозы	Исследования
Ацетилсалициловая кислота	Необратимо ингибирует фермент ЦОГ-1	75-325 мг/сут	Мета анализ 195 исследований
Тиенопиридины	Необратимо блокируют P2Y ₁₂ рецепторы тромбоцитов, конкурируя с АДФ	Клопидогрел 75 мг/сут (нагрузочная доза 300-600 мг) Прасугрел 10 мг/сут (нагрузочная доза 60 мг)	CURE (клопидогрел+АСК) TRITON-TIMI 38 (прасугрел + АСК) TRILOGY ACS (прасугрел vs клопидогрел)
Тикагрелор	Обратно связывается с P2Y ₁₂ рецепторами тромбоцитов, блокируя их	90 мг 2 раза в день (нагрузочная доза 180 мг)	PLATO (тикагрелор+АСК)

ЦОГ – циклооксигеназа, АСК – ацетилсалициловая кислота

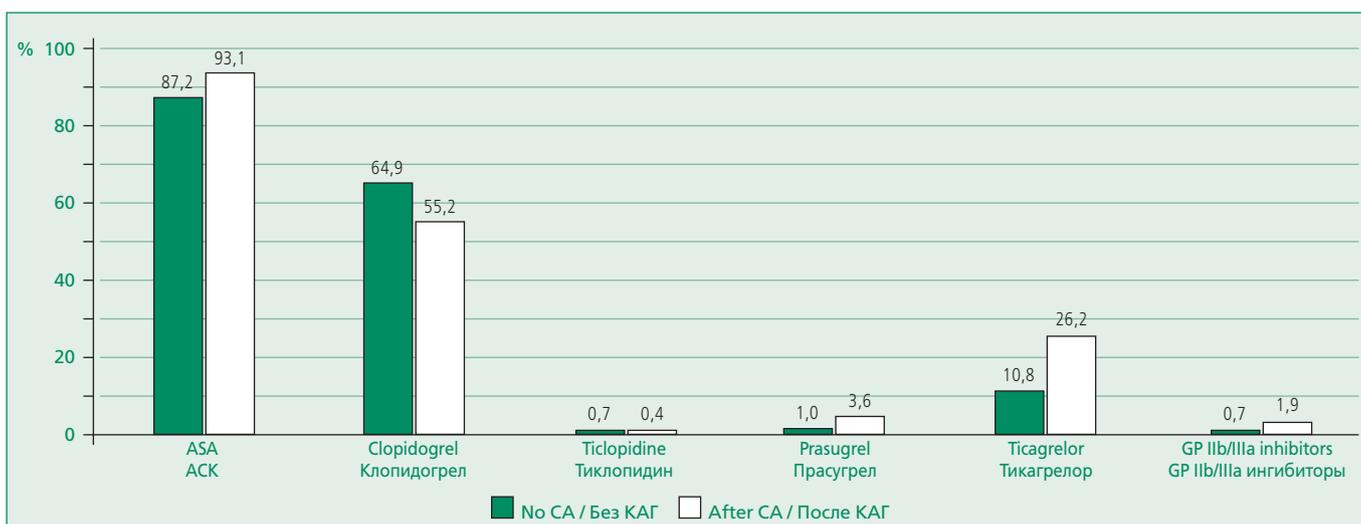


Figure 1. Antithrombotic therapies in patients (%) not undergoing revascularization during hospitalization for ACS [Adapted from 5]

CAG - coronary angiography

Рисунок 1. Частота (%) назначения антиагрегантов у пациентов, не подвергавшихся реваскуляризации миокарда во время госпитализации по поводу ОКС [адаптировано по 5]

КАГ – коронароангиография

Table 2. Principles of use of antiplatelet drugs in patients according to international guidelines
Таблица 2. Принципы назначения антиагрегантных препаратов у пациентов согласно международным рекомендациям

Показание	Рекомендации		
		ESC, 2013	
Стабильная ИБС		АСК 75-150 мг/сут; ИЛИ клопидогрел 75 мг/сут при непереносимости АСК	
	ACCP, 2012	ESC, 2015	ACC/ANA, 2014
НС/ИМбпST Без ЧКВ	В течение 12 мес: АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут либо тикагрелор 90 мг 2 р/д После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	АСК нагрузочная доза 150-300 мг, затем 75-100 мг/сут длительное время; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д для всех пациентов среднего и высокого риска ишемических событий, независимо от планируемой стратегии лечения, даже в случае предшествующей терапии клопидогрелем (который следует отменить сразу после назначения тикагрелора); - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут рекомендуется пациентам, которым планируется ЧКВ при отсутствии противопоказаний; - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут рекомендовано для пациентов, которые не могут получить тикагрелор и прасугрел или для тех кому рекомендована терапия оральными антикоагулянтами	АСК незамедлительно нагрузочная доза 162-325 мг, затем пожизненно 81-162 мг/сут; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д
НС/ИМбпST Непокрытый стент (Bare-metal stent)	АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут, или тикагрелор 90 мг 2 р/д, или prasugrel 10 мг/сут. Рекомендованная продолжительность до 12 мес, минимум в течение 1 мес. После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	Назначение блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ на более длительный срок допустимо после соотнесения рисков ишемических событий и кровотечений	АСК незамедлительно нагрузочная доза 162-325 мг, затем пожизненно 81-162 мг/сут; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение НЕ МЕНЕЕ 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 300-600 мг, затем 75 мг/сут; - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д
НС/ИМбпST Лекарственно-покрытые стенты	АСК 75-100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут, или тикагрелор 90 мг 2 р/д, или prasugrel 10 мг/сут. Рекомендованная продолжительность до 12 мес, минимум в течение 3-6 мес. После 12 мес: АСК 75-100 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут	Лекарственно-покрытые стенты: назначение P2Y ₁₂ ингибиторов на короткий период 3-6 мес может быть рассмотрено в случае пациентов с высоким риском кровотечений.	
	ACCP, 2012	ESC, 2012	ACC/ANA, 2013
ИМпST Без ЧКВ	Как при НС/ИМбпST	Пациенты, не получавшие реперфузионную терапию: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел 75 мг/сут не менее 1 мес и до 12 мес. Пациенты, которым проводился тромболитис: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут до 12 мес. Пациенты, которым выполнялась ЧКВ без установки стентов: АСК нагрузочная доза 150-500 мг, затем 75-100 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС один из блокаторов рецепторов P2Y ₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг/сут;	Пациенты, которым проводился тромболитис: АСК нагрузочная доза 162-325 мг, затем 81-325 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС клопидогрел нагрузочная доза 300 мг, затем 75 мг/сут не менее 14 дней и до 12 мес Пациенты, которым выполнялась ЧКВ без установки стентов: рекомендации те же, что и пациентам, которым установлены непокрытые стенты

	<p>- прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д</p> <p>Для некоторых пациентов, уже получавших АСК и клопидогрел, может рассматриваться возможность применения низких доз ривароксабана (2,5 мг 2 р/д) при условии низкого риска кровотечений</p>	
<p>ИМнST Непокрытый стент (Bare-metal stent)</p>	<p>Соответствуют рекомендациям пациентам, подвергшимся ЧКВ без установки стента – двойная антиагрегантная терапия (АСК+ блокатор рецепторов P2Y₁₂) в течение 12 мес, со строгим минимумом 1 мес</p>	<p>АСК нагрузочная доза 162-325 мг, затем 81-325 мг/сут неопределенно долго; ПЛЮС блокатор рецепторов P2Y₁₂ в течение 12 мес: - клопидогрел – нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг/сут; - прасугрел – 60 мг однократно, затем 10 мг/сут; - тикагрелор – 180 мг однократно, затем 90 мг 2 р/д</p>
<p>ИМпST Лекарственно-покрытые стенты</p>	<p>Соответствуют рекомендациям пациентам, подвергшимся ЧКВ без установки стента – двойная антиагрегантная терапия (АСК+ блокатор рецепторов P2Y₁₂) в течение 12 мес, со строгим минимумом 6 мес</p>	
<p>НС – нестабильная стенокардия, ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, АСК – ацетилсалициловая кислота, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство</p>		

вошедшего в клиническую практику не так давно, представлены всего в нескольких регистрах (AAPCI, AMIS-Plus, and SCAAR) [4].

Оценка эффективности антитромбоцитарных препаратов

Несмотря на многолетний опыт применения ААП в клинической практике, сведения об особенностях антитромбоцитарной терапии в тех или иных клинических ситуациях, эффективности и безопасности ААП в реальной клинической практике продолжают накапливаться.

Например, выяснилось, что ААП обеспечивают подавление агрегации тромбоцитов не у всех больных [7-11]. Стало известно, что эффективность и безопасность ААП зависит от многих факторов: генетических особенностей пациентов, взаимодействия с другими лекарственными препаратами, меняющейся абсорбции препаратов, диеты, возраста, коморбидности, приверженности лечению, стиля жизни и состояния тромбоцитов.

Обнаружена вариабельность изменений функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне терапии АСК и/или клопидогрелом, а так же разнообразие факторов, способных повлиять на результат анализа ФАТ (агрегационной активности тромбоцитов, реактивности тромбоцитов). Среди них генетические, сопутствующая терапия, метод определения ФАТ (метаболиты, разные приборы, цельная кровь и т.п.): от выбора антикоагулянта, использованного для забора образца крови, до использованного агониста агрегации и его концентрации [9, 11].

Накоплены данные, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) на фоне антитромбоцитарной терапии является одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений, повышенного риска тромбоза (ретромбоза) коронарной артерии (интракоронарного стента). Она сопровождается повышенным в 2,5-3,5 раза риском тромботических событий (повторных инфарктов миокарда, эпизодов нестабильной стенокардии, ишемического инсульта) по сравнению с пациентами, чувствительными к терапии [7-14].

ВОРТ на фоне применения ААП встречается у 5-48% пациентов, получающих АСК [7-12], у 10-25% пациентов, получающих клопидогрел [7-9, 14, 15], и в 6-8% случаев – ДАТ АСК+клопидогрел [16, 17]. На сегодняшний день также показана возможность ВОРТ на фоне терапии прасугрелом и тикагрелором [7].

Теоретически оценка ФАТ на фоне антиагрегантной терапии (ААТ) может позволить выделить пациентов, нуждающихся в модификации терапии, и свести к минимуму риск как ишемических, так и геморрагических осложнений, т.е. персонализировать лечение [2, 3, 7, 14, 15, 17, 18]. Однако некоторые авторы указывают на отсутствие серьезной доказательной базы для персонализации ААТ [8, 15], считая ее внедрение в клиническую практику преждевременным, ограничивая целесообразность ее применения по определенным показаниями, в частности, у больных ИБС с высоким риском тромботических осложнений [7, 8, 13].

Согласно современным клиническим рекомендациям и консенсусам специалистов тестирование ФАТ (агрегационной способности тромбоцитов) может быть ре-

комендовано у пациентов, получающих ДАТ в ряде клинических ситуаций (табл. 3) [7,8,19]. Однако вопрос о возможности, необходимости и эффективности контроля ФАТ у всех без исключения лиц, получающих ААП, остается предметом изучения.

С целью оценки эффективности и безопасности проводимой ААТ предлагается использование различных методик (табл. 4), наиболее распространены следующие [7-9,12,15,17]:

- определение агрегации тромбоцитов оптическим методом по Борну в присутствии агонистов – АДФ и арахидоновой кислоты;
- прикроватные «быстрые» тесты: система PFA-100 (Platelet Function Analyzer), VerifyNow, Plateletworks;
- определение стабильного метаболита ТХА₂ - 11-дегидротромбоксана В₂ в моче.

Оптическая агрегометрия (ОА) – по-прежнему «золотой стандарт» оценки ФАТ, несмотря на трудоемкость, затратность и недостаточную воспроизводимость между разными операторами и реагентами [12,20-23]. Данный метод используется для оценки эффекта применяемых АСК, блокаторов P2Y₁₂ рецепторов и ингибиторов GP IIb/IIIa рецепторов.

В основе метода ОА лежит стимуляция *in vitro* активации тромбоцитов в присутствии агонистов агрегации (АДФ, арахидоновая кислота, коллаген, адреналин). Активация тромбоцитов ведет к формированию агрегатов тромбоцитов и к увеличению светопропускаемости образца плазмы, которая оценивается фотоспектрометром.

Создатели современных коммерческих агрегометров делают попытки преодолеть недостатки, присущие данному методу. Например, создано компьютерное до-

зирование образцов плазмы и реагентов, многоканальность выводов результатов, делаются попытки по автоматической интерпретации результатов и сохранению результатов исследования. Однако высокая стоимость проведения пробы, относительная длительность и сложная техническая подготовка образцов затрудняют введение данного метода оценки ФАТ в повседневную (рутинную) практику [12,24].

Разработан и доступен для применения ряд «прикроватных» устройств «быстрой» (экспресс) оценки ФАТ [21,25,26], сопоставимых по своим возможностям как с ОА (например, уровень ингибирования тромбоцитов, определенный с использованием ОА, коррелировал с результатами, полученными с помощью VerifyNow P2Y₁₂ и поточной цитометрией [27], так и между собой [27].

PFA-100 (Siemens) – прикроватный анализатор, использующий картриджи, что делает процедуру измерения ФАТ быстрой и относительно легкой в применении [21,28]. ФАТ определяется количественно, путем измерения времени, необходимого для формирования тромбоцитарной пробки мембраны, в образце цельной крови в условиях высокого напряжения сдвига. Этот метод может использоваться для оценки эффективности терапии АСК и ингибиторами GP IIb/IIIa, а также блокаторов P2Y₁₂, и обнаружения нарушений в системе свертывания характерных для болезни Виллебранда и тромбоцитопений. Главный недостаток – относительная нечувствительность для оценки эффективности терапии тиенопиридинами. Время закрытия <193 сек связано с низкой чувствительностью пациента к АСК [27].

Table 3. Current recommendations to control the functional activity of platelets in the application of antiplatelet agents
Таблица 3. Современные рекомендации по контролю функциональной активности тромбоцитов при применении антиагрегантной терапии

Рекомендации	Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. (2009) [17]	Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. (2013) [14]	Комаров А.Л., Панченко Е.П. (2015) [8]	Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальная ассоциация по борьбе с инсультами, Национальное научное общество воспаления (2014) [7]
Препарат	АСК, клопидогрел	P2Y ₁₂ ингибиторы	Клопидогрел	АСК+клопидогрел
Методы	Оптическая агрегометрия, Verify Now, PFA-100, VASP, определение метаболитов ТхА ₂ в моче	Verify Now, оптическая агрегометрия, VASP, тромбоэластограф	Verify Now, Multiplate, VASP	Прикроватные
Возможные ситуации применения	Возможная персонализация антиагрегантной терапии у пациентов с высоким риском осложнений в научных исследованиях, контроль приверженности лечению	Выявление лиц с высоким риском атеротромботических осложнений, контроль сильных ингибиторов P2Y ₁₂ , персонализация терапии	Выявление лиц с высоким риском атеротромботических осложнений, контроль сильных ингибиторов P2Y ₁₂	Высокий риск атеротромботических осложнений, кровотечений, возможная резистентность к антиагрегантам, подготовка к коронарной ангиопластике, назначение дженериков

АСК – ацетилсалициловая кислота, VASP-vasodilator-stimulated phosphoprotein –стимулируемый вазодилатором фосфопротеин

Table 4. The methods used for evaluate the efficacy and safety of antiplatelet therapy
Таблица 4. Методы, используемые для оценки эффективности и безопасности проводимой антиагрегантной терапии

Метод	Область применения	Достоинства	Недостатки	Мониторирование терапии:		
				АСК	P2Y ₁₂	GP IIb/IIIa
Методы, основанные на изучении агрегации тромбоцитов						
Оптическая агрегометрия	Лабораторный	Исторически «золотой» стандарт	Неустойчивая воспроизводимость результата, большой объем образца, предварительная подготовка, временные затраты, необходимость квалифицированного персонала	Да	Да	Нет
Импедансная агрегометрия	Лабораторный	Исследование цельной крови	Дорогой, большой объем образца, предварительная подготовка образца, временные затраты	Да	Да	Да
VerifyNow®	Прикроватный	Простой, быстрый, малый объем образца, исследование цельной крови, возможность проведения у постели больного	Невозможность калибровки инструмента	Да	Да	Да
Plateletworks	Лабораторный	Незначительная подготовка образца, исследование цельной крови	Недостаточно изучен	Да	Да	Да
Методы основанные на прекращении тока крови в условиях высокого напряжения сдвига						
PFA-100	Прикроватный	Быстрый, простой, не требующий предварительной подготовки исследуемого образца крови	Невозможность настройки прибора, зависимость от уровня фактора Виллебрандта, гематокрита	Да	Нет	Нет
Методы, связанные с изучением маркеров активации тромбоцитов						
Исследование экспрессии на поверхности тромбоцитов P-селектин, активности GP IIb/IIIa рецепторов, коагрегатов лейкоцитов-тромбоцитов	Лабораторный	Малый объем исследуемого образца, исследование в цельной крови	Необходимость предварительной подготовки образца, необходимость высококвалифицированного персонала, затратный	Да	Да	Да
VASP	Лабораторный	Малый объем исследуемого образца, исследование в цельной крови, P2Y ₁₂ специфичный	Необходимость предварительной подготовки образца, необходимость высококвалифицированного персонала, затратный	Нет	Да	Нет
АСК – ацетилсалициловая кислота, VASP - vasodilator-stimulated phosphoprotein - Стимулируемый вазодилататором фосфопротеин						

Система VerifyNow (Accumetrics Inc) – другая быстрая прикроватная методика, которая является относительно простой в использовании [21, 28]. Эта система имеет три картридж-основанных пробирных анализа, которые разработаны для измерения ингибции тромбоцитов, достигнутой при применении АСК, блокаторов P2Y₁₂ или ингибиторов GP IIb/IIIa (картриджи маркируются как «Aspirin», «P2Y₁₂», и «IIb/IIIa», соответственно). Метод основан на ОА, каждый картридж содержит специфичный для данного метода агонист, фотоспектрометр измеряет изменение светопропускающей способности образца цельной крови после взаимодействия с агонистом. Для оценки эффективности терапии АСК используется картридж, содержащий арахидоновую кислоту, для оценки эффекта блокаторов P2Y₁₂ – содержащий АДФ, и для ингибиторов GP IIb/IIIa

используется картридж с активатором тромбоцитарных рецепторов. В методике применен ряд запатентованных разработок, в частности, реализована возможность практически максимальной активации тромбоцитов перед началом тестирования, несмотря на получаемую терапию. Значение, полученное при использовании модуля «Aspirin», ARU ≥ 550 указывает на устойчивость пациента к АСК, в то время как значение, полученное с применением модуль-ответа P2Y₁₂ (PRU) > 235, или ингибирование тромбоцитов < 30% – показатели, характерные для случаев низкой эффективности ААП [27].

Поточная цитометрия позволяет выявлять наличие фосфорилированного VASP (vasodilator-stimulated phosphoprotein – стимулируемый вазодилататором фосфопротеин) на поверхности тромбоцитов [29]. В случае активации P2Y₁₂ АДФ-рецепторов молекулы VASP

дефосфорилированы, в присутствии клопидогрела молекулы более фосфорилируются. Результат в данном методе представляется в виде индекса реактивности тромбоцитов (PRI), представляющий собой отношение уровня фосфорилирования молекул VASP после АДФ-индуцированной активации тромбоцитов по сравнению с исходным [30]. Предложено определять резистентность к клопидогрелу как значение PRI >50% после нагрузочной дозы 600 мг [31].

Устройство Plateletworks (Helena Laboratories) может быть использовано для мониторинга эффектов АСК, тиаенопиридинов и GP IIb/IIIa ингибиторов [11]. Образцы цельной крови забираются в специализированные пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА или агонисты агрегации тромбоцитов (АДФ или коллаген). Тромбоциты, не вступившие в реакцию агрегации, подсчитываются встроенным счетчиком, который не учитывает более крупные тромбоцитарные агрегаты. Данная методика предлагается к использованию в кардиохирургии из-за быстроты, полной автоматизированности и простоты в использовании. В то же время повседневное использование данной методики ограничено недостаточной корреляцией ее результатов с хирургическими осложнениями [32].

ChronoLog Aggregometer (Chronolog Corp) имеет возможность помимо оптической/турбидиметрической агрегометрии выполнять импедансную агрегометрию в цельной крови и люминисцентную агрегометрию. В ходе импедансной агрегометрии оценивается изменение электрического сопротивления в образце цельной крови (формирование агрегатов тромбоцитов сопровождается повышением сопротивления). Считается, что импеданс $\geq 3 \Omega$ характеризует недостаточный ответ на терапию АТТ [27]. Преимущество данной методики – в ее простоте, быстроте и отсутствии необходимости предварительной подготовки образцов крови по сравнению с оптической агрегацией. Люминисцентная агрегометрия позволяет фиксировать процесс дегрануляции плотных α -гранул тромбоцитов и выброс внутриклеточного АДФ, характерный для неингибированных тромбоцитов.

Выявление определение стабильных метаболитов индуктора агрегации тромбоцитов TxA_2 в плазме крови и моче данных на фоне терапии АСК было описано как «истинная резистентность» к АСК [33,34]. В то же время описан ряд состояний, для которых так же характерно повышение концентраций данных метаболитов. В частности, высказывается мнение, что уровень метаболитов TxA_2 зависит от выраженности атеросклероза [21,35].

Методы исследования ФАТ могут быть использованы для выявления пациентов с высоким риском, но их использование для персонализации антиагрегантной терапии требует дальнейшего изучения, в том числе, в крупномасштабных исследованиях.

В целом низкий уровень частоты событий, наблюдаемый в рандомизированных клинических исследованиях, требует охвата большого числа пациентов, чтобы окончательно оценить применимость методов исследования ФАТ для персонализированной терапии пациентов.

Не следует забывать, что в реальной (рутинной) клинической практике ДАТ приходится назначать пациентам, отличающимся по ряду показателей от наблюдавшихся в рандомизированных клинических исследованиях, тем, кто не был бы включен в исследование из-за несоответствия критериям включения/исключения в том или ином исследовании (например, тем, у кого не проводилась по тем или иным причинам коронарография/стентирование при ОКС), что приводит к существенным различиям между больными, лечившихся в рамках того или иного исследования, и больными в реальной клинической практике, которые не были бы включены в данные исследования, т.е. практически являющихся «неизученными» [5]. 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. При этом не стоит рассматривать повышенную ФАТ в качестве единственного неблагоприятного прогностического маркера, скорее, ее выявление стоит рассматривать в комплексе с остальными факторами риска [7,8,10].

Имеющиеся данные о значительной вариабельности активного вещества в воспроизведенных препаратах клопидогрела по сравнению с оригинальным [36], очевидно, допускают еще одну область применения методов исследования ФАТ – персонализацию терапии с использованием дженериков клопидогрела, что, в случае доказанной эффективности воспроизведенного препарата может быть экономически оправданным по сравнению с использованием оригинального препарата или новых антагонистов $P2Y_{12}$ рецепторов (тикагрелора и прасугрела) [37].

Заключение

Персонализация антитромбоцитарной терапии с учетом «терапевтического окна» может улучшить баланс между лучшей эффективностью и разумной безопасностью [14].

За последнее десятилетие по мере накопления данных наблюдается эволюция позиции экспертов от признания чисто академического интереса проблемы контроля эффективности ААТ до признания ВОРТ одним из факторов риска атеротромботических осложнений и возможных преимуществ индивидуальной (персонифицированной, персонализированной) ААТ пациентов (табл. 3).

Тестирование ФАТ может быть рекомендовано пациентам, находящимся на ДАТ в следующих клинических ситуациях [7,8]:

1. При высоком риске тромбоза стента в следующих случаях: повторные ОКС, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента в анамнезе; пациент перенес множественное стентирование; диагностировано поражение ствола ЛКА или поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард;

2. При высоком риске развития кровотечения;

3. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ (включая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу);

4. Подозрение на наличие проблем с приверженностью к лечению;

5. При подготовке к проведению коронарного шунтирования или другого, в том числе внекардиального оперативного вмешательства;

6. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или просугрела на клопидогрел для оценки эффекта отмены препарата.

В качестве критериев недостаточного ингибирования тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами возможно использовать следующие показатели [7,8]:

1. Терапия АСК:

- оптическая агрегометрия с агонистом АА (арахидиновой кислотой) – уровень агрегации 10-20%

- оптическая агрегометрия с низкими концентрациями АДФ (до 5 мкмоль/л) – наличие второй волны агрегации

- Verify Now® ARU ≥550

2. Терапия P2Y₁₂ ингибиторами:

- оптическая агрегометрия с 5 мкмоль/л АДФ – уровень агрегации ≥50%

- Verify Now® - PRU ≥235

References / Литература

1. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011;32(23):2922-32.
2. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e895-e1195.
3. Sabouret P., Rushton-Smith S.K., Kerneis M. et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:198-204.
4. Zeymer U., Widimsky P., Danchin N. et al. P2Y₁₂ receptor inhibitors in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome in the real world: use, patient selection, and outcomes from contemporary European registries. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2016;2(4):229-43.
5. De Luca L., Leonardi S., Smecca I. M. et al. on behalf of the EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2015;1:168-78.
6. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
7. The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion of Interdisciplinary Expert Council of Russian Association of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Scientific Society of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists, National Stroke Association, National Scientific Inflammation Society. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(6):679-87. (In Russ.) [Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(6):679-87].
8. Komarov A.L., Panchenko E.P. platelet function test for the assessment of thrombosis and bleeding risk in CHD patients taking antiplatelet medications. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal.* 2015;(3):25-34. (In Russ.) [Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. Российский Кардиологический Журнал. 2015;3(119):25-34].
9. Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Yu. Antiplatelet therapy control: credibility gap or search for new decisions? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(6):682-9. Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2013;9(6):682-9].
10. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:961-5.
11. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet Function Monitoring in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1822-34.
12. Michelson A.D., Frelinger A.L., Furman M.I. Resistance to antiplatelet drugs. *Eur Heart J.* 2006;8:G53-G58.
13. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂ inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2015;36:1762-71.
14. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:2261-73.
15. Aradi D., Storey R.F., Komócsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014;35:209-15.
16. Sulimov V.A., Moroz E.V. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2012;8(1):23-30. (In Russ.) [Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012;8(1):23-30].
17. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2009;30:426-35.
18. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):919-33.
19. Yavelov I.S. The role of determining the functional activity of platelets in the application in practice of clopidogrel treatment in patients with coronary heart disease. *Aterotromboz.* 2014;(1):22-32. (In Russ.) [Явелов И.С. Роль определения функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела в практике лечения больных с коронарной болезнью сердца. Атеротромбоз. 2014;(1):22-32].
20. Michelson A.D., Cattaneo M., Eikelboom J.W. et al. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1309-11.
21. Harrison P., Frelinger III A.L., Furman M.I., Michelson A.D. Measuring antiplatelet drug effects in the laboratory. *Thrombosis Research.* 2007;120:323-36.
22. Gratsiansky N.A. Antiplatelet Therapy in Coronary Heart Disease. Some Problems and Achievements. *Kardiologia.* 2010;6:4-21. (In Russ.) [Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения. Кардиология. 2010;6:4-21].
23. Linnemann B., Schwonberg J., Mani H. et al. Standardization of light transmittance aggregometry for monitoring antiplatelet therapy: an adjustment for platelet count is not necessary. *J Thromb Haemost.* 2008;6:677-83.
24. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E., et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes.* 2005;54:2430-5.
25. Ang L., Mahmud E. Monitoring Oral Antiplatelet Therapy: Is It Justified? *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.* 2008;2(6):485-96.
26. Martin C.P., Talbert R.L. Aspirin Resistance: An Evaluation of Current Evidence and Measurement Methods. *Pharmacotherapy.* 2005;25(7):942-53.

27. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E. et al. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007;28:1702-8.
28. Michelson A.D. Platelet Function Testing in Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2004;110:e489-e493.
29. Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A. Overestimation of Platelet Aspirin Resistance Detection by Thrombelastograph Platelet Mapping and Validation by Conventional Aggregometry Using Arachidonic Acid Stimulation. *J. Am Coll Cardiol.* 2005;46:1705-9.
30. Aleil B., Meyer N., Cazenave J.P. et al. High stability of blood samples for flow cytometric analysis of VASP phosphorylation to measure the clopidogrel responsiveness in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2005;94:886-7.
31. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S. 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.* 2008;51:1404-11.
32. Craft R.M., Chavez J.J., Snider C.C. Comparison of modified Thrombelastograph and Plateletworks whole blood assays to optical platelet aggregation for monitoring reversal of clopidogrel inhibition in elective surgery patients. *J Lab Clin Med.* 2005;145:309-15.
33. Cattaneo M. Laboratory detection of 'aspirin resistance': what test should we use (if any)? *Eur Heart J.* 2007;28:1673-5.
34. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. *Thromb Haemost.* 2007;5(Suppl. 1):230-7.
35. Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:986-93.
36. Gomez Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm Biomed Anal.* 2004;34(2):341-8.
37. Aradi D, Tornyoos A., Pintér T. et al. Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing. Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1061-70.

About the Authors:

Nikita F. Puchinian – MD, PhD, Researcher, Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Nikolai V. Furman – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Lidiya I. Malinova – MD, PhD, Head of Department of Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Polina V. Dolotovskaya – MD, PhD, Researcher, Department of Emergency Cardiology, Research Institute of Cardiology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович – к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и ХИБС, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. отделом неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Малинова Лидия Игоревна – д.м.н., зав. отделом атеросклероза и ХИБС, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. отдела неотложной кардиологии, НИИ кардиологии, СГМУ им. В.И. Разумовского