

ОЦЕНКА АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К.Б. Мирзаев¹, Д.А. Андреев², Д.А. Сычев^{1*}

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Одним из направлений персонализированной медицины является оценка функции тромбоцитов с последующей модификацией схемы приема антитромбоцитарных препаратов. Целью данного обзора был анализ причин недостаточного антиагрегантного действия клопидогрела, связь остаточной реактивности тромбоцитов с клиническими исходами и обзор проведенных исследований по изменению антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после проведенных чрескожных вмешательств на основании результатов тестирования функции тромбоцитов.

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, агрегометрия, клопидогрел.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):85-91

Evaluation of platelet aggregation in clinical practice

K.B. Mirzaev¹, D.A. Andreev², D.A. Sychev^{1*}

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Evaluation of platelet function with subsequent modification of antiplatelet therapy regimen is one of the areas of personalized medicine. Analysis of the causes of inadequate antiplatelet action of clopidogrel, the association of residual platelet reactivity with clinical outcomes and a review of the research on the change of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease after percutaneous interventions based on the results of platelet function testing, were the aim of this review.

Key words: residual platelet reactivity, aggregometry, clopidogrel.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):85-91

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dimasychev@mail.ru

Введение

Тромбоциты играют ключевую роль в патогенезе атеротромбоза. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), включающая ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y₁₂-рецептора, является стандартом лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) независимо от стратегии реваскуляризации [1-3]. Серьезной проблемой остается относительно высокая частота развития повторных ишемических событий после ОКС. Так, в исследовании PLATO частота развития смерти от всех причин, ИМ и тромбоза стента в течение года после ОКС составила 5,9%, 6,9% и 1,6%, соответственно [4]. В числе факторов, определяющих прогноз, называют недостаточную эффективность клопидогрела [5]. Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после ОКС [4,6]. Тем не менее, клопидогрел остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире в связи с высокой стоимостью новых препаратов и наличием на рынке менее дорогостоящих воспроизведенных препаратов (дженериков).

Данный обзор посвящен оценке роли тестирования активности тромбоцитов для возможной персонализации антиагрегантной терапии.

Методы измерения функции тромбоцитов

Изучение агрегации используется для анализа фармакодинамического эффекта лекарственных средств (определение степени ингибирования тромбоцитов, способ оценки эффективности), а также для выявления пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом в целях изучения прогноза, в том числе при изменении антитромбоцитарной терапии. Разработка в последние годы препаратов, влияющих только на P2Y₁₂ рецепторы, и низкая распространенность так называемой «аспирин-резистентности» привели к тому, что изучение функции тромбоцитов связано, в основном, с антиагрегантами, влияющими на АДФ-зависимые рецепторы, и, в первую очередь, с клопидогрелом.

В настоящее время в мировой практике широко используются несколько методов агрегометрии, из которых в Российской Федерации доступны световая трансмиссионная агрегометрия, импедансная агрегометрия (прибор Multiplate) и метод, основанный на оптической детекции агглютинации тромбоцитов (прибор VerifyNow). В табл. 1 представлены наиболее часто применяемые методы с указанием преимуществ и недостатков каждого [7].

Сведения об авторах:

Мирзаев Карин Бадавиевич – студент 6 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Андреев Денис Анатольевич – д.м.н., профессор кафедры неотложной кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

Таблица 1. Основные методы измерения активности тромбоцитов

Параметр	Методы оценки функции тромбоцитов				
	Оптическая трансмиссионная агрегометрия	VASP	PFA-100	VerifyNow	Multiplate
Клинический материал	Плазма, обогащенная тромбоцитами	Цельная кровь	Цельная кровь	Цельная кровь	Цельная кровь
Стимулятор	АДФ	ADP	АДФ+коллаген	АДФ	АДФ
Время проведения теста	20-25 мин	2-3 часа	8 мин	6 мин	10 мин
Автоматизация	нет	нет	да	да	частичная
Стандартизация	нет	да	да	да	да
P2Y12- специфичность	частичная	полная	частичная	частичная	частичная
Порог повышения риска ишемических событий	Отсутствует	> 50% PRI	Не регламентирован	>208 PRU	> 46 U
Порог повышения риска кровотечений	Отсутствует	< 16% PRI	Не регламентирован	< 85 PRU	< 19 U
Основные преимущества	Исторический золотой стандарт	Высокая P2Y12- специфичность, имеет преимущества при оценке риска кровотечений	Стимуляция в состоянии потока, относительная простота и скорость измерения	Наибольший клинический опыт Возможность прикроватной оценки, простота и скорость получения результатов, отсутствие контакта с кровью	Большой клинический опыт
Основные недостатки	Отсутствие стандартизации, порог развития сердечно-сосудистых событий варьирует	Необходимость в проточной цитометрии, значительные временные потери	Зависимость результатов от уровня фактора Виллебранда	Низкие значения гематокрита и числа тромбоцитов влияют на результаты	Частичная автоматизация, контакт с кровью, стоимость

PFA – анализатор функции тромбоцитов (аналог времени кровотечения *in vitro*); VASP – фосфолирирование вазодилататор-стимулированного фосфопротеина (метод, основанный на проточной цитометрии); PRU – единицы реактивности тромбоцитов; PRI – индекс реактивности тромбоцитов

Говоря об оценке тромбоцитарной активности, следует отметить, что термин «резистентность» к любым антиагрегантам уходит в прошлое. Это связано с тем, что исходное состояние заблокированного пути активации (в случае клопидогрела – зависимого от активации рецепторов P2Y12) неизвестно, поэтому судить о том, насколько лекарственное средство повлияло на агрегацию, невозможно. Для объективной оценки функции тромбоцитов применяется термин «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ) – повышенный относительно известного диапазона уровень активности тромбоцитов, который определяется после приема рекомендованной дозы антиагрегантного препарата [8]. Диапазон нормальных значений реактивности тромбоцитов получают при сопоставлении лабораторных данных и проспективных наблюдений за пациентами.

Факторы, влияющие на формирование ВОРТ при терапии клопидогрелом

В развитии ВОРТ при терапии клопидогрелом играют важную роль две принципиально разные группы фак-

торов: клиничко-демографические (в том числе лекарственные взаимодействия) и генетические. Все факторы могут влиять либо на фармакокинетику, либо на фармакодинамику клопидогрела [9]. В ходе многочисленных исследований были выявлены следующие основные клиничко-демографические данные: возраст, индекс массы тела, пол, сахарный диабет, почечная недостаточность, системное воспаление, количество тромбоцитов, гематокрит, уровень фибриногена, ОКС, низкая фракция выброса левого желудочка, курение, неадекватная доза, а также сопутствующая фармакотерапия (ингибиторы протонной помпы, блокаторы кальциевых каналов, статины, производные кумарина, кетоконозол [10-12]). Предложены различные модели прогнозирования ВОРТ: так, при наблюдении 1092 пациентов с ИБС и чрескожными коронарными вмешательствами (ЧКВ) наиболее сильными предикторами ВОРТ оказались: возраст >65 лет, сахарный диабет, снижение насосной функции левого желудочка, креатинин сыворотки >1,5 мг/дл и ОКС [13]. Однако в ряде других исследований связь некоторых факторов и ВОРТ ставится под сомнение [14].

Особенностью клопидогрела является необходимость метаболической биоактивации при участии ферментов системы цитохрома P450 для проявления антиагрегантного эффекта [15]. После всасывания до 85% клопидогрел превращается в неактивный метаболит – 8K26334 под действием карбоксилэстеразы-1. Процесс всасывания клопидогрела регулируется кишечным транспортером – Р-гликопротеином. Оставшиеся 15% препарата подвергаются двухступенчатой биоактивации с образованием 2-оксо-клопидогрела на первом этапе, и активного метаболита К-130964 – на втором. При этом на обоих этапах образования активного метаболита основную роль играет изофермент CYP2C19, меньшее значение имеют: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C9.

Ген CYP2C19 имеет около 34 аллельных вариантов и кодирует одноименный фермент в организме человека. Данный изофермент, как указывалось выше, играет ключевую роль в двухступенчатой печеночной биоактивации клопидогрела. Наиболее распространенным и хорошо изученным однонуклеотидным полиморфизмом являются CYP2C19*2 (до 30% у представителей европеоидной, 40% негроидной и 55% монголоидной расы), который ассоциирован с продукцией изофермента с низкой ферментативной активностью, и CYP2C19*17 (до 5% монголоидной и до 25% европеоидной и негроидной), связанный образованием изофермента с высокой ферментативной активностью [16, 17]. Другие аллельные варианты (CYP2C19*3, *4, *5, *6, *7, и *8) встречаются гораздо реже, а их клиническое значение не имеет достаточных доказательств. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что носительство CYP2C19*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела [18]. Так, при наблюдении за 9685 пациентами после ЧКВ показано значительное повышение риска комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или инсульта) у носителей одной [отношение шансов (ОШ) 1,55; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,27; $p=0,01$] или двух (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,24-2,50; $p=0,002$) аллелей CYP2C19 со сниженной функциональной активностью по сравнению с не-носителями [19]. Кроме того, отмечалось значительное повышение риска тромбоза стента у носителей одной (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,69-4,22; $p<0,0001$) или двух аллелей (ОШ 3,97; 95% ДИ 1,75-9,02; $p=0,001$) со сниженной функциональной активностью. Носительство же аллельного варианта CYP2C19*17 приводит к усилению биотрансформации и повышению антиагрегантного действия клопидогрела, что потенциально может привести к развитию кровотечений [20].

ВОРТ и ишемические события

Данные многочисленных проспективных исследований подтверждают ассоциацию ВОРТ с развитием

ишемических осложнений у больных ИБС [21-28]. Результаты нескольких независимых мета-анализов с включением более 10000 пациентов показали, что ВОРТ была ассоциирована со значительным повышением частоты развития ИМ, тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин [29-32].

В 2013 г. были опубликованы результаты многоцентрового регистра ADAPT-DES с участием 8583 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) (50% больных – с ОКС), перенесших ЧКВ. Показано, что ВОРТ PRU >208 (прибор VerifyNow) независимо ассоциирована с трехкратным повышением риска тромбоза стента как в первые 30 дней (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,39-6,49; $p=0,005$), так и через год после вмешательства (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,43-4,31; $p=0,001$) и (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,09-1,86; $p=0,01$) [21]. В ходе исследования было выявлено, что риск развития ишемических осложнений оказался выше у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ИБС [33]. По результатам работы отмечено повышение риска кровотечений при значении PRU <208 (ОШ 0,73; ДИ 0,61–0,89; $p=0,002$). В связи с этим появился термин «низкая остаточная реактивность тромбоцитов», под которой понимают чрезмерно сниженную агрегацию, которая может приводить к увеличению риска кровотечений. Результатом данной и ряда других исследований стала разработка концепции «терапевтического окна» по аналогии с лечебным диапазоном международного нормализованного отношения при терапии варфарином [34-36]. Границы «терапевтического окна» установлены только для некоторых методов.

Необходимо указать и на исследования с негативным результатом. Так, в апреле 2014 г. опубликован французский регистр VERIFRENCHY, где по тем же конечным точкам изучалась прогностическая ценность оценки функции тромбоцитов (1001 пациент, прибор VerifyNow) [37]. Итоги годичного наблюдения не выявили значимых различий в частоте определенного/вероятного тромбоза стента, сердечно-сосудистой смерти или ИМ между пациентами с ВОРТ и нормальной активностью тромбоцитов (ОШ 1,66; 95% ДИ 0,78-3,54; $p=0,18$). Отрицательные результаты можно объяснить следующими причинами: 1) доля пациентов с ОКС, при котором выявление ВОРТ имеет большую прогностическую ценность, чем среди пациентов со стабильной ИБС, составила всего лишь 21,6%; 2) около четверти пациентов получали двойную дозу клопидогрела, что в определенной степени снижает частоту развития ишемических осложнений во всей когорте больных, и принижает прогностическую значимость тестирования; 3) более частое применение ингибиторов IIb/IIIa-рецепторов гликопротеина до и после ЧКВ в группе ВОРТ (5,0% против 3,7%; $p=0,05$); 4) неадекватный выбор порога развития ишемических событий оцениваемый по так называемой степени ингибирования

Таблица 2. Основные результаты исследований с изучением функции тромбоцитов

Параметр	GRAVITAS (n=2214)	ARCTIC (n=2440)
Пациенты	ЧКВ по поводу стабильной ИБС (60%) и ОКСБПССТ (40%)	ЧКВ по поводу стабильной ИБС (73%) и ОКСБПССТ (27%)
Срок наблюдения	6 мес	1 год
Метод оценки функции тромбоцитов	Verify Now	Verify Now
Порог ВОРТ	PRU >230	PRU >230
НРТ	Не оценивалось	Не оценивалось
Время измерения функции тромбоцитов	12-24 час после ЧКВ	Точка 1 – перед проведением ЧКВ Точка 2 – день 14 после ЧКВ
Стратегия преодоления ВОРТ	Увеличение дозы клопидогрела до 150 мг против стандартной 75 мг	Увеличение дозы клопидогрела до 150 мг против стандартной 75 мг или назначение прасугрела 10 мг
Пациенты с ВОРТ	40,8%	34,5% в точке 1 15,6% в точке 2
Первичная конечная точка	ССС, тромбоз стента, нефатальный ИМ	Смерть от любых причин, тромбоз стента, ИМ, ОНМК, срочная реваскуляризация
Результат по первичной конечной точке	Нет различий	Нет различий
Большие кровотечения	Нет различий	Нет различий
ОКСБПССТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; СССР – сердечно-сосудистая смерть; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения		

(степень снижения базовой АДФ-индуцированной агрегации), в то время как более ценным прогностическим показателем является измерение абсолютной остаточной реактивности тромбоцитов, измеряемой в единицах PRU на фоне лечения [38].

Клинические исследования по мониторингованию функции тромбоцитов

С практической точки зрения при выявлении ВОРТ встает вопрос о необходимости и возможности ее преодоления путем изменения терапии. В настоящее время известны результаты трех крупных клинических исследований с модификацией антиагрегантной терапии по результатам измерения активности тромбоцитов методом VerifyNow: GRAVITAS, TRIGGER-PCI и ARCTIC (табл. 2) [39-41]. Исследование TRIGGER-PCI остановлено досрочно в связи с низкой частотой развития конечных точек, и поэтому обычно рассматривается как «вспомогательное» в рамках обсуждения дизайна, стратегии лечения и популяции изучаемых больных.

Полученные данные позволили сделать вывод о неэффективности изменения антиагрегантной терапии в зависимости от анализа функции тромбоцитов. Однако при изучении особенностей проведенных исследований следует учитывать ряд факторов, которые могли оказать влияние на полученные результаты. Ниже приведены некоторые из них.

Стратегия преодоления ВОРТ. В исследовании GRAVITAS у пациентов с ВОРТ стандартная доза клопидогрела удваивалась. Тем не менее, при приеме двойной дозы препарата у 40% пациентов сохранялась ВОРТ,

что указывает на неэффективность 150 мг клопидогрела для обеспечения достаточного антиагрегантного эффекта. По сути, эти данные сводят на нет результаты проведенной работы. В исследовании ARCTIC предложено 2 стратегии: удвоение дозы клопидогрела или назначение прасугрела. После измерения агрегации в точке 1 по усмотрению врачей могла быть использована любая из названных стратегий, через 14-30 дней в точке 2 при выявлении ВОРТ на фоне приема 150 мг клопидогрела назначался прасугрел. В точке 2 только у 15% больных выявлена ВОРТ, число больных с ВОРТ после модификации терапии не сообщается.

Конечные точки. В исследовании ARCTIC конечная точка была значительно шире, чем в исследовании GRAVITAS. В частности, учитывалась смерть от любых причин (сердечно-сосудистая смерть – в GRAVITAS). У подавляющего числа пациентов, достигших конечной точки, развился ИМ, причем, в основном относящийся к 4а типу ИМ, т.е. «перипроцедурный ИМ» или «ИМ, связанный с ЧКВ». Диагноз ИМ 4а типа, согласно универсальному определению ИМ, основывается на более чем пятикратном увеличении тропонинов в крови, ишемических изменениях на ЭКГ, ангиографических признаках нарушения кровотока вследствие ЧКВ или появлении новых зон нарушений сократимости или перфузии. Напротив, согласно протоколу исследования ARCTIC для диагностики ИМ достаточно было получить только трехкратное повышение уровня тропонинов в крови без дополнительных критериев, что привело к гипердиагностике некроза сердечной мышцы. Антиагрегантная терапия мало влияет на «ИМ, связанный с ЧКВ», который в большей степени связан с дистальной

Таблица 3. Аргументы «за» и «против» применения тестирования функции тромбоцитов в клинической практике

Аргументы в пользу применения	Аргументы против применения
Результаты измерений значимо коррелируют с уровнем активных метаболитов клопидогрела [42] и прасугрела [43] в крови, что позволяет непосредственно измерить терапевтическое действие блокаторов P2Y12-рецепторов.	Все методы агрегометрии имеют ограничения в чувствительности, специфичности, удобстве использования и прогностической ценности. Кроме того, часть методов требует наличия специально обученного персонала и лаборатории [44].
Ассоциация ВОРТ и НОРТ с возникновением ишемических осложнений и кровотечений, соответственно, доказана в многочисленных исследованиях и мета-анализах [21-32].	Не установлены оптимальные сроки проведения тестирования после ЧКВ и приема антиагреганта [35]. Установленные в исследованиях пороги риска ишемических и геморрагических событий внутри каждого метода различаются [7].
В небольших пилотных исследованиях показано, что модификация антитромбоцитарной терапии, основанная на тестировании функции тромбоцитов, может снизить частоту ишемических событий [45-48].	Во многих исследованиях различались методы агрегометрии, сроки проведения теста, критерии определения ВОРТ и НОРТ, критерии определения ишемических и геморрагических событий, отмечалась выраженная неоднородность пациентов относительно риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что снижает ценность их результатов.
3 крупных РКИ, не подтвердившие эффективность терапии основанной на результатах тестирования функций тромбоцитов, имели существенные недостатки в критериях отбора пациентов, что не позволяет экстраполировать их результаты на широкую популяцию	В 2 крупных РКИ, проведенных на сегодняшний день, не доказана клиническая значимость модификация антиагрегантной терапии на основании результатов агрегометрии [39-41]
В мета-анализе 10 клинических исследований, с включением 4213 пациентов показано, что интенсификация антитромбоцитарной терапии, основанной на результатах тестирования реактивности у больных после ЧКВ приводит к значимому снижению частоты тромботических событий [49]	Значительное влияние на результаты тестирования оказывают индивидуальные генетические и клинико-лабораторно-демографические особенности.
Имеются доказательства экономической эффективности применения стратегии подбора блокатора P2Y12-рецепторов на основании агрегометрии [50]	Уровень рекомендаций профессиональных сообществ IIB
РКИ – рандомизированные клинические исследования	

эмболизацией, феноменом «no-reflow», повторными раздуваниями баллона, диссекцией коронарных артерий и т.д.

Согласно дизайну исследования GRAVITAS ожидаемая частота развития конечной точки должна была достигать 5% в группе с ВОРТ на стандартной дозе клопидогрела, однако по завершении работы эта цифра составила только 2,3%, т.е., выборка пациентов оказалась недостаточно большой для выявления изучаемых различий. В исследовании ARCTIC ожидаемая частота событий в группе ВОРТ на фоне стандартной терапии составила 15%, в реальности 34,6% больных достигли конечной точки, причем у 30% из них развился «ИМ, связанный с ЧКВ», поставленный только на основании биомаркеров, что затрудняет интерпретацию результатов.

Пациенты. Только часть рандомизированных больных имели ОКС, причем не включались пациенты с ОКС с подъемом сегменты ST, где частота развития повторных ишемических событий и тромбоза стента существенно выше, чем в популяции стабильной ИБС.

Порог ВОРТ. Значение PRU >230 было выбрано как порог ВОРТ. Однако показано, что значение PRU >208 более точно отражает риск развития неблагоприятных сосудистых осложнений, поэтому в проведенных исследованиях часть больных, нуждающихся в интенсификации терапии, получали стандартное лечение антиагрегантами.

Рассмотренные недостатки дизайнов исследований могли оказать влияние на полученные результаты, поэтому вывод об отсутствии клинического значения оценки функции тромбоцитов представляется преждевременным. Тем не менее, обсуждаемые работы позволили сказать о достаточно низкой частоте ишемических событий при стабильной ИБС после ЧКВ, поэтому для уточнения роли изучения агрегации в испытаниях необходимо значительно большее количество пациентов, чем выборка в исследованиях GRAVITAS и ARCTIC. В проводимых в настоящее время работах (ANTARCTIC, TAYLOR-PCI, RAPID-STEMI), будут получены, возможно, новые данные по обсуждаемой проблеме. В табл. 3 приведены основные положения, поддерживающие и ограничивающие широкое применение тестирования функции тромбоцитов для вышеназванных целей.

Заключение

В заключении приводится мнение экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014) о том, что определение функции тромбоцитов показано пациентам на ДАТ с высоким риском тромбоза стента: перенесшим тромбоз стента в анамнезе, с множественным стентированием, с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА), с поражением единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард [7]. Согласно Европейским реко-

мендациям по реваскуляризации (2014) проведение агрегометрии показано пациентам на ДАТ в следующих случаях: тромбоз стента в анамнезе, высокий риск развития кровотечений, при подозрении на резистентность к компонентам ДАТ или при подозрении на недостаточную комплаентность больного [51]. На основании проанализированных выше исследований, а также упомянутых Рекомендаций международных кардиологических ассоциаций, Междисциплинарный совет российских экспертов считает, что проведение агрегометрии целесообразно в следующих ситуациях [52].

1. При высоком риске тромбоза стента:

- 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 кровотечений.

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

4. При подозрении на наличие проблем с приверженностью к лечению.

5. При подготовке к проведению аортокоронарного 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.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 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(38):2949-3003.
2. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999-3054.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003;107:2908-13.
6. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
7. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35(4):209-15.
8. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3(1):23-37.
9. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(8):872-9.
10. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102:719-27.
11. Voisin S1, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y12 reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent for the expression of P2Y12 inhibition by the VerifyNow assay? Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost* 2011;106(2):227-9.
12. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1052-9.
13. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008;6:54-61.
14. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
15. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM, et al. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridineclopidogrel. *Biochem Pharmacol*. 1992;44(3):527-32.
16. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12):913-58.
17. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):222-30.
18. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-47.
19. Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304(16):1821-30.
20. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:169-75.
21. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382:614-23.
22. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol* 2009;104:1078-82.
23. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-23.
24. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420-5.
25. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1742-50.
26. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008;19:595-604.
27. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:3171-5.
28. Arpin-Bornet M, Auquier P, Sampol J, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *J Thromb Haemost* 2007;5:1630-36.
29. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(2):221-31.
30. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF et al. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):841-8.
31. Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2010;160(3):543-51.
32. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1945-54.
33. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, et al. Impact of Point-of-Care Platelet Function Testing among Patients with and without Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI with Drug-Eluting Stents: an Adapt-Des Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:E291.

34. Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol* 2013;111(7):985-90.
35. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8(2):250-6.
36. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:317-8.
37. Rangé G, Yayehd K, Belle L, et al. Thrombotic and bleeding events after coronary stenting according to clopidogrel and aspirin platelet reactivity: VerifyNow French Registry (VERIFRENCHY). *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107(4):225-35.
38. Tantry U.S., Bliden K.P., Gurbel P.A. What is the best measure of thrombotic risks—pretreatment platelet aggregation, clopidogrel responsiveness, or post-treatment platelet aggregation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 597-8.
39. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367(22):2100-09.
40. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305(11):1097-105.
41. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A Randomised 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* 2012; 59: 2159-64.
42. Liang Y, Johnston M, Hirsh J, et al. Relation between clopidogrel active metabolite levels and different platelet aggregation methods in patients receiving clopidogrel and aspirin. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:429-36.
43. Varenhorst C, James S, Erlinge D, et al. Assessment of P2Y₁₂ inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y₁₂ in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin. *Am Heart J* 2009;157:562.e1-9
44. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1822-34.
45. Hazarbasanov D, Velchev V, Finkov B, et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34(1):85-90.
46. Wang XD, Zhang DF, Zhuang SW, et al. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol* 2011;34:332-8.
47. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, et al. The effect of high dose clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol* 2012;157:374-80.
48. Aradi D, Rideg O, Vorobcsuk A, et al. Justification of 150 mg clopidogrel in patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. *Eur J Clin Invest* 2012;42:384-92.
49. Aradi D, Komócsi A, Price MJ, et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:2140-8.
50. Straub N, Beivers A, Lenk E, et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y₁₂-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb Haemost* 2014;111(2):290-9.
51. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
52. Conclusion interdisciplinary Expert Council of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery, Russian Scientific Society of endovascular diagnosis and treatment, the National Association for the fight against stroke, the National Scientific Society of inflammation. The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (6): 679-87. *Russian (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. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(6): 679-87).*

Поступила: 30.01.2015

Принята в печать: 12.02.2015