

## 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

Представлено заключение междисциплинарного Совета Экспертов о роли тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Рассмотрены показания к антитромбоцитарной терапии, связь реактивности тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарной терапии с риском развития неблагоприятных событий, а также факторы, обуславливающие высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов. Отдельно рассматриваются результаты исследований по коррекции антитромбоцитарной терапии на основании данных агрегатометрии, показания к ее проведению в клинической практике, а также методы оценки остаточной реактивности тромбоцитов.

**Ключевые слова:** функциональная активность тромбоцитов, антитромбоцитарная терапия, высокая остаточная реактивность тромбоцитов, агрегатометрия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):679-687**

### 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

The Conclusion of Interdisciplinary Expert Council on the significance of testing of platelet functional activity in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy is presented. Indications for antiplatelet therapy, relation of platelet reactivity with the risk of adverse events, as well as factors that contribute to high residual platelet reactivity in patients receiving antiplatelet therapy are considered. The results of studies on the correction of antiplatelet therapy based on aggregometry data, indications for its implementation in clinical practice, as well as methods for evaluation of residual platelet reactivity are discussed separately.

**Key words:** functional platelet activity, antiplatelet therapy, high residual platelet reactivity, aggregometry.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):679-687**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Андреев Денис Анатольевич dennan@mail.ru

Состав Экспертного совета:

**1. Алеся Баграт Гегамович** – д.м.н., профессор, академик РАН, главный специалист МЗ РФ по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, руководитель отделения рентгенохирургических методов исследования и лечения сердца и сосудов Научно-го центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, председатель Российского национального общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

**2. Абугов Сергей Александрович** – д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенохирургии и аритмологии Российского научного центра хирургии им. Б.В. Петровского; зав. кафедрой рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Российской медицинской академии последипломного образования

**3. \*Андреев Денис Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры неотложной и профилактической кардиологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, зав. отделением для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы №1

**4. Бурячковская Людмила Ивановна** – д.б.н., руководитель группы механизмов тромбообразования Российского кардиологического научно-производственного комплекса

**5. Вавилова Татьяна Владимировна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинико-лабораторной диагностики и генетики Института послевузовского образования Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова

**6. Вершинина Марина Германовна** – к.м.н., руководитель лабораторной службы Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ

**7. Воробьева Надежда Александровна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Северного Государственного Медицинского Университета; директор северного филиала Гематологического научного центра РАМН, главный гемостазиолог МЗ Архангельской области

**8. Иванова Галина Евгеньевна** – д.м.н., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, руководитель отдела медицинской и социальной реабилитации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**9. Ломакин Никита Валерьевич** – к.м.н., руководитель отделения кардиореанимации Центральной клинической больницы (ЦКБ) с поликлиникой Управления делами Президента РФ (УДП РФ), руководитель антитромботической клиники поликлиники ЦКБ; доцент кафедры кардиологии и общей терапии Учебно-научного медицинского центра УДП РФ

**10. Мешкова Кетевана Сергеевна** – к.м.н., с.н.с. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

**11. Покровский Анатолий Владимирович** – д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, руководитель отделения хирургии сосудов Института хирургии им. А. В. Вишневского; зав. кафедрой клинической ангиологии и сосудистой хирургии Российской медицинской академии последипломного образования

**12. Стаховская Людмила Витальевна** – д.м.н., профессор, директор НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ответственный секретарь Президиума Национальной ассоциации по борьбе с инсультами

**13. Сычев Дмитрий Алексеевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Российской медицинской академии последипломного образования

## Введение

В структуре смертности населения России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 56,4%, что значительно превышает аналогичный показатель в развитых странах. Смертность от ССЗ среди трудоспособного населения достигает 38% (среди мужчин – 37,7%, среди женщин – 40,1%) [1]. Это в 3-6 раз выше, чем в странах Евросоюза. Экономический ущерб только от ССЗ заболеваний составляет около 1 трлн. рублей в год (около 3% ВВП) [2]. По мнению ведущих российских экспертов, основной причиной такой удручающей статистики является недостаточное развитие мер по профилактике ССЗ, направленных на коррекцию факторов риска, по терапии имеющихся заболеваний, предупреждению осложнений, а также контролю эффективности проводимого лечения [2].

В основе патогенеза большинства ССЗ лежит атеросклероз. Это заболевание, как правило, обуславливает ИБС, цереброваскулярную болезнь, перемежающуюся хромоту. Фатальные осложнения ССЗ [инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)] связаны с появлением нестабильной атеросклеротической бляшки и последующим внутрисосудистым тромбообразованием. Это состояние получило название атеротромбоз. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием эрозии, трещины или разрыва на поверхности бляшки, с прилегающим тромбом различных размеров (от пристеночного до полностью закрывающего просвет артерии). Одним из основополагающих аспектов первичной и вторичной профилактики тромботических осложнений атеросклероза является антитромбоцитарная терапия.

## Показания к антитромбоцитарной терапии

Согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, антитромбоцитарная терапия показана при лечении и профилактике многих ССЗ, в том числе она должна проводиться следующим категориям пациентов [3-11]:

1. Больным, перенесшим острый коронарный синдром ОКС (ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST, нестабильная стенокардия) показана двойная анти-тромбоцитарная терапия (ДАТ) продолжительностью не менее 1 года.

2. Больным после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) рекомендована ДАТ:

*при стабильной стенокардии*

- 1 мес после имплантации стента без лекарственного покрытия;
- 6-12 мес после имплантации стента с лекарственным покрытием;

*больные ОКС (ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST)*

- 1 год всем больным независимо от стратегии реваскуляризации;

3. Пациентам, после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и других операций по поводу атеросклеротического поражения сосудов показания к ДАТ и её длительность определяются клиническими критериями, независимо от метода реваскуляризации.

4. Больным со стабильной ИБС, без перенесенного ИМ в анамнезе показана ацетилсалициловая кислота (АСК), а при непереносимости АСК – клопидогрел. Продолжительность приема – пожизненно.

5. После ишемического некардиоэмболического инсульта – АСК/комбинация АСК с дипиридамолом замедленного высвобождения; при непереносимости АСК и дипиридамола или высоком риске развития ишемического инсульта, при наличии нескольких факторов риска (ИБС и/или атеротромботическое поражение периферических артерий, сахарный диабет) начинать терапию следует с клопидогрела.

6. ДАТ рекомендована пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), у которых развился ОКС (ИМ с подъемом ST, ИМ без подъема ST) или после стентирования коронарных артерий.

7. Антитромбоцитарная терапия рекомендована больным с перемежающейся хромотой.

## Реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарной терапии и риск развития неблагоприятных событий

Адекватность и эффективность ДАТ в значительной степени определяют прогноз. Следствием недостаточного подавления повышенной активности тромбоцитов может стать повторное сердечно-сосудистое событие или тромбоз стента [12-14]. Чрезмерное подавление агрегации тромбоцитов приводит к повышению риска кровотечений. Для более объективной оценки недостаточного действия антиагрегантов (резистентности) введено понятие «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ), а для избыточного – «низкая реактивность тромбоцитов» (НРТ). ВОРТ, выявленная на фоне приема антиагреганта, позволяет сделать вывод о неспособности препарата подавить активацию тромбоцита при воздействии специфического агониста [15].

Связь реакции тромбоцитов и риска возникновения неблагоприятных исходов изучалась и продолжает изучаться во многих клинических исследованиях (GRAVITAS [15], TRIGGER-PCI [13], ARCTIC [16]) и регистрах. В регистре ADAPT-DES [17,18] показано, что у пациентов с ВОРТ отмечается четырехкратное увеличение риска развития тромбоза стен-

та. Эти данные подтверждаются результатами нескольких мета-анализов, которые свидетельствуют о повышенном риске развития тромбоза стента, смерти, инфаркта миокарда у больных, имеющих ВОРТ (табл. 1).

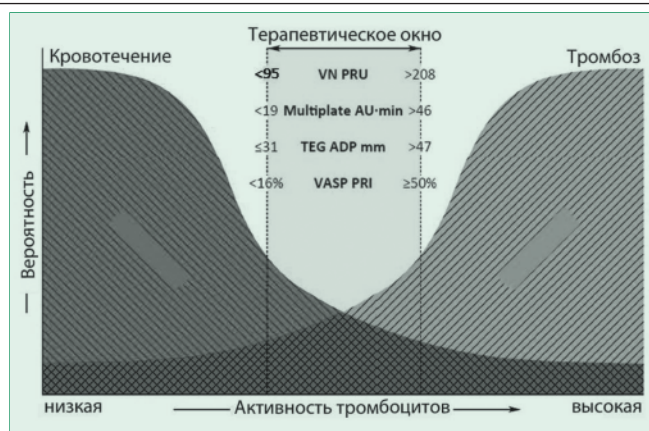
Тактика интенсификации терапии для преодоления ВОРТ ведет к повышению риска кровотечений, особенно при замене клопидогрела на новые блокаторы P2Y12-рецепторов. Таким образом, чтобы добиться максимальной эффективности антитромбоцитарной терапии, не преступая при этом границ безопасности, предложена концепция «терапевтического окна», основанного на результатах тестирования функции тромбоцитов различными методами (рис. 1) [20-22]. Это дает возможность врачу иметь показатель контроля эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии по типу целевого МНО (международное нормализованное отношение) при терапии варфарином, сохраняя равновесие между риском ишемических и геморрагических осложнений.

**Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне антитромбоцитарной терапии признано одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений ИБС**

## Факторы, обуславливающие ВОРТ на фоне приема антитромбоцитарных препаратов

### Ацетилсалициловая кислота

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, о значительной индивидуальной



**Рисунок 1. Визуализация терапевтического окна реактивности тромбоцитов [адаптировано из 19]**  
 AU – arbitrary units – условные единицы; TEG ADP – тромбоэластография со стимуляцией АДФ; VASP PRI – vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylation platelet reactivity index – фосфорилирование вазодилатор-стимулированного фосфопротеина индекс реактивности тромбоцитов; VN PRU – VerifyNow P2Y12 Platelet Reactivity Units – единицы реактивности тромбоцитов метод VerifyNow

вариабельности ответа на различные антитромбоцитарные препараты. Так, факт, что у многих больных на фоне АСК развиваются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с тромбозом, дал повод выделять больных, резистентных к АСК. Частота резистентности к АСК значительно варьирует по данным разных исследований (от 2 до 28%) [4]. Причины снижения эффективности АСК многообразны, среди них чаще всего отмечают:

- генетические особенности (генетический полиморфизм)
- прием НПВП, конкурирующих с АСК за COX-1-рецепторы
- недостаточная абсорбция кишечнорастворимой формы АСК

**Таблица 1. Риск развития тромбоза стента, смерти, инфаркта миокарда у больных, имеющих высокую остаточную реактивность тромбоцитов**

Автор, год	Количество исследований (n)	Больные, (n)	Срок наблюдения	Частота выявления ВОРТ (%)	Риск развития конечных точек при выявлении ВОРТ ОШ, (95% ДИ)
Aradi et al., 2010	20	9187	1 мес-3 г	32 (6-79)	Смерть 3,35 (2,39-4,70) Нефатальный ИМ 3,0 (2,26-3,99) Тромбоз стента 4,14 (2,74-6,25)
Snoep et al., 2007	25	3688	14 дней-6 мес	21 (17-25)	Комбинированная точка (смерть, тромбоз стента, ИМ, ОНМК, ОКС, реваскуляризация) – 12,02 (5,91-17,24,42)
Brar et al., 2011	6	3059	1 мес-12 мес	-	Смерть – 1,66 (1,03-2,68) ИМ – 2,04 (1,51-2,76) Тромбоз стента – 3,11 (1,50-6,46)
Sofi et al., 2010	14	4564	14 дней-12 мес	-	Комбинированная точка (смерть, тромботические осложнения) – 5,67 (2,97-10,84)

Включены исследования с использованием VerifyNow

ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОКС – острый коронарный синдром



Рисунок 2. Факторы, определяющие недостаточную эффективность клопидогрела

- возрастные особенности
- сокращение времени жизни тромбоцитов (например, при ОКС, воспалении, атеросклерозе, ХСН) [23-26].

### P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> ингибиторы (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор)

Высокая остаточная реактивность к клопидогрелу по данным мета-анализа Snoer J.D. и соавт. (2007) составляет 21% [27]. По данным мета-анализа Combescure C. и соавт. было показано, что до 25% пациентов резистентны к клопидогрелу [12]. Доказано, что ВОРТ зависит от генетических полиморфизмов, клеточных особенностей и клинических факторов, которые могут быть как немодифицируемые (генетические, клеточные), так и модифицируемые [28-31] (рис. 2).

Сегодня также показано существование ВОРТ на фоне терапии прасугрелом и тикагрелором [20,32].

### Результаты исследований по коррекции антитромбоцитарной терапии на основании результатов агрегатометрии

В настоящее время опубликованы результаты нескольких крупных клинических исследований с измерением активности тромбоцитов с помощью Verify Now: GRAVITAS [15], TRIGGER-PCI [13] и ARCTIC [16].

Исследование GRAVITAS было проведено для выяснения вопроса об эффективности стратегии на-

значения двойной дозы клопидогрела больным ИБС с ВОРТ после ЧКВ в сравнении со стандартной дозой [15]. В исследование было включено 5429 пациентов со стабильной ИБС (60,2%) или ОКС без подъема сегмента ST (39,8%) получавших ДАТ (клопидогрел и аспирин). Агрегатометрия проводилась через 12-24 час после ЧКВ. ВОРТ, определяемая как PRU ≥230 (Platelet Reactivity Units – единицы реактивности тромбоцитов), была выявлена у 2214 пациентов (40,8%), которые в дальнейшем были рандомизированы в группы стандартной дозы клопидогрела (75 мг) или удвоенной (150 мг) в течении 6 мес (нагрузочная доза составляла 600 мг). Увеличение дозы клопидогрела не снижало частоту развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или тромбоза стента [отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-1,76; p=0,97] и не влияло на частоту кровотечений (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,31-1,11; p=0,10) через 6 мес. Очевидными недостаткам исследования GRAVITAS являются: 1) включение в основном стабильных пациентов с низким риском развития неблагоприятных исходов 2) большое число больных с ВОРТ (до 40%) в группе удвоенной дозы клопидогрела; 3) установленный в исследовании порог PRU >230 не являлся оптимальным, т.к. снижение точки разделения до значения PRU >208 позволило выявить выраженную корреляцию с низким риском ишемических событий через 6 месяцев.

Таблица 2. Замена терапии на основании результатов тестирования и частота сердечно-сосудистых событий по результатам исследования MADONNA

Событие	Замена терапии (n=403)	Без замены терапии (n=395)	P
Тромбоз стента, n (%)	1 (0,2)	7 (1,9)	0,027
ОКС, n (%)	0 (0)	10 (2,5)	0,001
Сердечно-сосудистая смертность, n (%)	8 (2)	5 (1,3)	0,422
Большие кровотечения, n (%)	4 (1)	1 (0,3)	0,186

ОКС – острый коронарный синдром

Основной клинический вопрос исследования TRIGGER PCI – имеет ли преимущество стратегия назначения прасугрела в сравнении с назначением стандартной дозы клопидогрела у пациентов, имеющих ВОПТ через 24 час после ЧКВ [13]. Исследование проводилось у 423 пациентов со стабильной ИБС, получающих ДАТ. Агрегатометрия проводилась через 24 час после ЧКВ и 2-7 час после назначения поддерживающей дозы клопидогрела 75 мг. Пациенты с ВОПТ (PRU >208) были рандомизированы в группы прасугрела 10 мг/сут или клопидогрела 75 мг/сут. Исследование было прекращено досрочно (после рандомизации 423 пациентов) из-за крайне низкой частоты ишемических событий, так частота развития комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или тромбоз стента) через 6 мес составила 0,5% в контрольной группе. Исследование также имеет существенные ограничения: 1) досрочное прекращение; 2) включение больных с низким риском неблагоприятных исходов; 3) высокая частота выбывания пациентов с ВОПТ после открытой рандомизации (32%).

В исследовании ARCTIC участвовало 2440 пациентов со стабильной ИБС (73%) и ОКС (27%) [16]. Сравнивалась стратегия контроля агрегации тромбоцитов (тестирование агрегации на аспиристине и клопидогреле до ЧКВ и через 7-14 дней) со стандартной стратегией ведения пациента (без тестирования). Порог ВОПТ для клопидогрела составлял PRU >235. Пациентом с ВОПТ, доля которых до ЧКВ составила 34,5%, назначали удвоенную нагрузочную дозу клопидогрела (600 мг), либо 60 мг прасугрела до процедуры. После ЧКВ пациенты в группе мониторинга получали 150 мг клопидогрела (80,2%) или 10 прасугрела (3,3%). В течение 14-30 дней после имплантации стента, пациенты с ВОПТ на клопидогреле были переведены на прасугрел 10 мг или получили дополнительно 75 мг клопидогрела, а пациенты с НОПТ (ингибирование более 90%) были переведены на клопидогрел 75 мг. В конце исследования среди пациентов с ВОПТ лишь 17% получали прасугрел. Через 12 мес стратегия выбора терапии на основании мониторинга функции тромбоцитов не продемонстрировала преимущества по сравнению

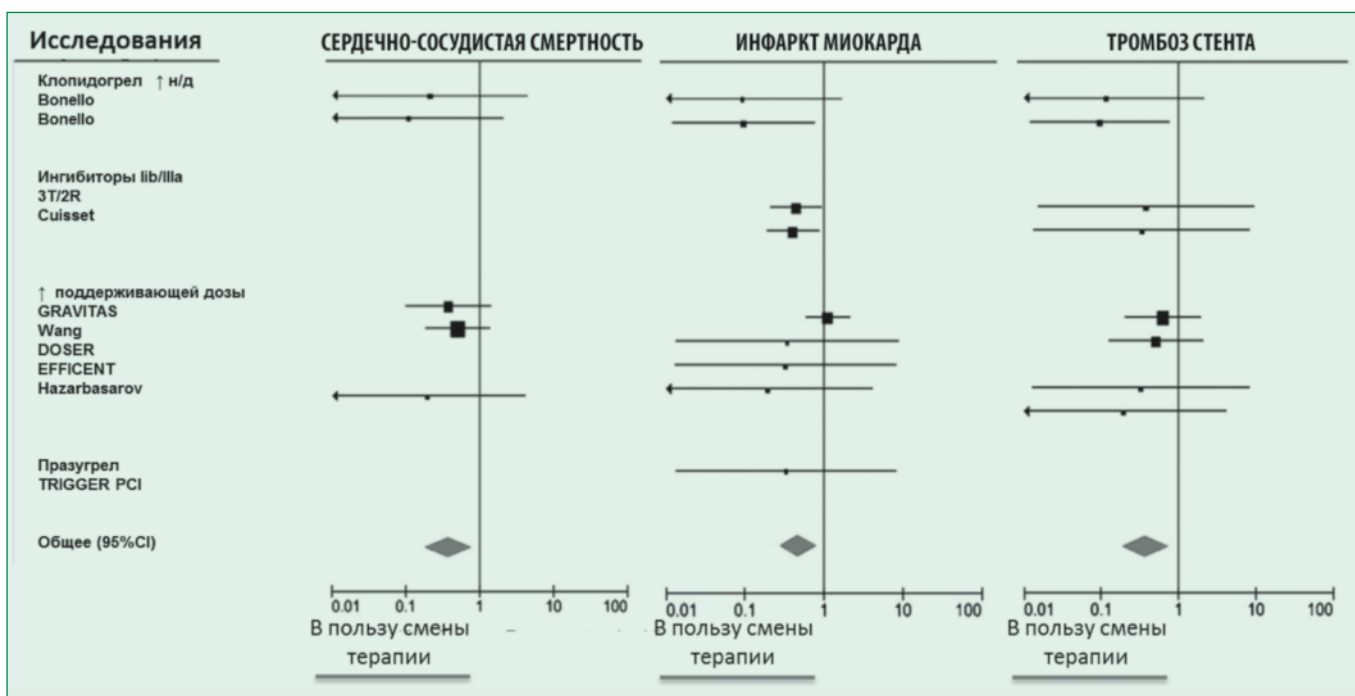


Рисунок 3. Влияние замены терапии на основании результатов тестирования на риск сердечно-сосудистых событий (адаптировано из [33])

с стандартной стратегией в снижении частоты развития ишемических (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98-1,29;  $p=0,10$ ) и геморрагических событий (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,46-1,05). Отрицательные результаты исследования могли быть связаны со следующими ограничениями: 1) низкая доля пациентов с ОКС (27%); 2) в исследовании был использован порог PRU >235, в то время как значение PRU >208 признано более приемлемым; 3) большинство событий, входящих в первичную конечную точку, было обусловлено ИМ 4а типа, т.е. ИМ, связанным с ЧКВ. 4) лишь небольшая доля больных получала прасугрел для преодоления ВОРТ (3,3% были переведены на прасугрел до процедуры и 17% – при последующем наблюдении в течении 14-30 дней).

Вместе с тем мета-анализ D. Aradi и соавт. (2012), в который вошло 10 исследований с участием 4213 пациентов (рис. 3), а также исследование MADONNA (2013), 798 пациентов, (табл. 2), показали, что замена терапии на основании результатов тестирования снижает количество фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [33-35].

В 2014 г. опубликованы результаты регистра, в который включен 741 пациент, более 80% из них были с диагнозом ОКС [36]. Тестирование функции тромбоцитов проводилось через 12-36 час после нагрузки клопидогрелом (75 мг). Далее пациенты рандомизировались на 3 группы: переключение на прасугрел при низкой реактивности тромбоцитов, удвоение дозы клопидогрела, продолжение предшествующей терапии (75 мг клопидогрела). Правильно спланированное исследование с включением пациентов с обострением ИБС показало, что адекватная терапевтическая тактика изменения ДАТ снижает риск как тромбозов, так и кровотечений [36].

В настоящее время продолжают еще 2 рандомизированных клинических исследования – DANTE и ANTARCTIC, которые, возможно, дадут дополнительную информацию относительно клинической значимости мониторинга агрегации и последующей модификации терапии.

В клинической практике при выявлении ВОРТ и решении вопроса о смене антиагреганта или о переходе с дженерического препарата на оригинальный оправдан персонализированный подход.

Вопрос о смене антиагреганта решается индивидуально, в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации.

## Показания к проведению агрегатометрии в клинической практике

Поскольку резистентность к антитромбоцитарной те-

рапии достоверно связана с прогнозом и зависит от большого количества факторов, становится очевидной необходимость тестирования функции тромбоцитов в клинической практике.

1. По мнению экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014) определение остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) показано пациентам на ДАТ с высоким риском тромбоза стента [37]:

- Перенесшим тромбоз стента;
- С множественным стентированием;
- С поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА);
- С поражением единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард;

2. Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации (2014) определение ОРТ показано пациентам на ДАТ в следующих случаях [11]:

- Тромбоз стента в анамнезе;
- Высокий риск развития кровотечений;
- При подозрении на резистентность к компонентам ДАТ;
- При необходимости проведения АКШ;
- Проблемы приверженности лечению;

3. Эксперты Американского общества торакальных хирургов (2012), а также Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (2014) считают обоснованным определение ОРТ пациентам на ДАТ, которым необходимо оперативное (в том числе внекардиальное) вмешательство [38,40].

4. У пациентов с ОКС риск смерти в течение 6 мес после выписки может быть рассчитан с помощью шкалы GRACE. При высоком риске (>140 баллов) может быть рассмотрено определение агрегации тромбоцитов (калькулятор расчета риска доступен на сайте [www.outcomes.org/grace](http://www.outcomes.org/grace)).

5. Имеются указания на значительную вариабельность активного вещества в дженериках клопидогрела. Определение ОРТ может быть рассмотрено у пациентов, получающим дженерический клопидогрел [41].

## Методы оценки остаточной реактивности тромбоцитов

В настоящее время к общепринятыми в лабораторной практике методам оценки ОРТ относятся VASP и разные виды агрегатометрии. VASP (проточная цитофлуориметрия) – определение уровня фосфорилирования вазодилатор-стимулируемого фосфопротеина [vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation] – метод, используемый только для оценки эффективности действия антагонистов  $P_2Y_{12}$  рецепторов (в первую очередь – клопидогрела). В основе метода агрегатометрии лежит способность тромбоцитов под воздействием индукторов активироваться и образо-

вывать клеточные агрегаты. По типу исследуемого материала агрегометры делятся на анализаторы, в которых используется цельная кровь и анализаторы, в которых исследуются обогащенная тромбоцитами плазма. По способу регистрации изменений в образце крови после добавления агониста агрегатометрию можно разделить на два вида:

1. **Импедансная**, появившаяся в практике в 1980-х годах XX века.

Метод основан на регистрации изменений сопротивления электрода, помещенного в цельную кровь (можно использовать и обогащенную тромбоцитами плазму) при налипании на нее тромбоцитов или их агрегатов. Когда активированные тромбоциты прикрепляются к электродам, сопротивление между ними возрастает. Метод регистрирует в основном не агрегацию, а прикрепление (адгезию) тромбоцитов к поверхности электрода. Принципиальный недостаток метода связан с возможностью налипания на электрод в первую очередь белков плазмы, а при проведении анализа в цельной крови – и других форменных элементов (лейкоцитов и эритроцитов), что нивелирует показатели для тромбоцитов

2. **Оптическая** (light transmission aggregometry – LTA) в данном методе используется регистрация изменений прохождения света через исследуемый образец. Изменение светопропускаемости образца крови у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию, свидетельствует о степени активности тромбоцитов. В некоторых моделях оптических агрегометров исследуется обогащенная тромбоцитами плазма. Недостатками данного вида агрегатометрии является наличие преаналитического этапа, трудоемкость и длительность исследования, необходимость вручную дозировать реагенты. Эти ограничения устранены в приборах для экспресс-агрегатометрии, использующих образцы венозной крови и готовые тест-системы, что позволяет провести тест в течение нескольких минут и у постели больного.

В рутинной клинической практике, особенно в условиях отделения неотложной кардиологии или ангиографической лаборатории, возникают соответствующие требования к методу проведения агрегатометрии:

- Простота использования;
- Возможность тестирования у постели больного;
- Минимизация контакта с цельной кровью;
- Короткое время исследования;
- Стратифицированные значения теста;
- Отсутствие влияния тромбоцитопении/других нарушений.

Среди доступных сегодня методов тестирования одним из перспективных является метод оптической агрегатометрии, который используется в приборе VerifyNow и позволяет в экспресс-режиме у постели па-

циента оценить индивидуальный ответ на антитромбоцитарную терапию.

Для анализа используется цельная кровь пациента и специальные тест-картриджи для различных антиагрегантов:

1. Ацетилсалициловая кислота
2. Ингибиторы P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел)

Тест проводится в течение 2-5 мин, результаты выводятся на электронное табло прибора и могут быть распечатаны для внесения в амбулаторную карту/историю болезни.

Прибор измеряет скорость и степень изменения светового потока в зависимости от степени агрегации тромбоцитов в образцах цельной крови пациентов. Образцы крови с ингибированными тромбоцитами обладают низкой степенью прохождения света, в то время как образцы с нормально функционирующими тромбоцитами обладают высокой степенью прохождения света. На основании данных клинических исследований и регистров были обозначены границы терапевтического окна для значений PRU при определении остаточной агрегации с помощью VerifyNow (табл. 3 и 4).

Метод прикроватной агрегатометрии с использованием системы VerifyNow позволяет:

1. Оценить индивидуальный ответ на антитромбоцитарную терапию;
2. Получить однозначный и простой для интерпретации результат, позволяющий выявить риск развития тромбоза стента/кровотечения для изменения тактики, а также определить возможность проведения ЧКВ, КШ и других оперативных вмешательств при плановой коронарографии и, таким образом, сократить время госпитализации пациента (возможно проведение процедуры в более ранние сроки);

**Таблица 3. Границы «терапевтического окна» для световой агрегатометрии при использовании VerifyNow**

Риск кровотечения	Терапевтическое окно	Риск ишемических событий
PRU <95	PRU 95-208	PRU >208
PRU, Platelet Reactivity Units – единицы реактивности тромбоцитов		

**Таблица 4. Оценка эффективности ацетилсалициловой кислоты**

Результат теста	Эффективность терапии
ARU <550	Наличие терапевтического эффекта АСК
ARU ≥550	Отсутствие терапевтического эффекта АСК
ARU – Aspirin Reactivity Units = остаточная реактивность тромбоцитов на фоне АСК. АСК = ацетилсалициловая кислота	

3. Улучшить исходы ЧКВ, снизить частоту тромбозов стентов, вероятность больших и малых кровотечений;
4. Оптимизировать терапию пациентов с острой сердечно-сосудистой патологией на ранних этапах;
5. Обеспечить персонализированный подход к терапии каждого пациента;
6. Увеличить коечный оборот в стационаре, уменьшить сроки госпитализации пациента, частоту и продолжительность повторных госпитализаций в течение года;
7. Снизить расходы стационара на лечение пациентов с ИБС/ОКС/ОИМ/ТИА;
8. Снизить риск отдаленных осложнений, смертности после ОИМ.

## Заключение

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов является доказанным фактором повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как низкая реактивность тромбоцитов ассоциируется с риском развития кровотечений. По результатам клинических исследований многочисленные отечественные и зарубежные стандарты и клинические рекомендации определяют показания к проведению агрегатометрии.

**Тестирование функции тромбоцитов может быть рекомендовано пациентам, находящимся на двойной антитромбоцитарной терапии в следующих клинических ситуациях:**

1. При высоком риске тромбоза стента в следующих случаях: повторные ОКС, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента в анамнезе; пациент пере-

нес 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 АКШ 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.

Из существующих на сегодняшний день методов агрегатометрии оптимальным представляется метод «point of care» или «прикроватный», отвечающий задачам, стоящим перед клиницистами, и всем требованиям современной агрегатометрии.

Таким образом, прикроватная агрегатометрия может быть рекомендована для пациентов на ДАТ с целью снижения риска фатальных осложнений – тромбозов и кровотечений, выявления случаев резистентности и проблем с комплаентностью, что существенно улучшит качество оказываемой медицинской помощи, позволит персонализировать проводимую антитромбоцитарную терапию, снизить затраты на лечение, количество и продолжительность госпитализаций.



## Литература

1. Belenkov YN, Oganov RG. Cardiology: national guidance. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010).
2. Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Prevention of chronic noninvasive-infectious diseases. Recommendations. Moscow; 2013. Available at: [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika\\_khronicheskikh\\_neinfekcionnykh\\_zabolevaniy.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniy.pdf). Accessed by 06/12/2014. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М.; 2013. Доступно на: [http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika\\_khronicheskikh\\_neinfekcionnykh\\_zabolevaniy.pdf](http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniy.pdf). Проверено 06.12.2014).
3. National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (6) suppl 2: 1-64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) приложение 2: 1-64).
4. Martsevich SY, Kutishenko NP, Ginzburg ML, et al. Efficacy, safety, and adherence to antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic complications. Available at: <http://cardiodrug.ru/media/file/binary/2013/8/5/201123960374/effektivnost-bezopasnost-i-priverzhennost-anti.pdf?srv=app1>. Accessed by 06/12/2014. Russian (Марцевич С.Ю., Кутешенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Эффективность, безопасность и приверженность антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском тромботических осложнений. Доступно на: <http://cardiodrug.ru/media/file/binary/2013/8/5/201123960374/effektivnost-bezopasnost-i-priverzhennost-anti.pdf?srv=app1>. Проверено 06.12.2014).
5. Fuster V. Guided Antithrombotic Therapy: Current Status and Future Research Direction. Report on a National Heart, Lung and Blood Institute Working Group. Circulation 2012; 126:1645-62.
6. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013; 44:870-947.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45: 2160-236.
8. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949-3003.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012; 33: 1635-701.
10. Wenger N.K. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): Highlights for the Clinician. Clin Cardiol 2012; 35(1): 3-8.
11. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014; 35(37):2541-619.
12. Giorgi MA, Di Girolamo G, González CD. Nonresponders to clopidogrel: pharmacokinetics and interactions involved. Expert Opin. Pharmacother 2010; 11(14):2391-403.
13. The Global Registry of Acute Coronary Events. Available at: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace/>. Accessed by 06.12.2014
14. 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.
15. 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.
16. Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost 2013; 11: 1183-9.
17. Stone GW, Witzensichler 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(9892):614-23.
18. Witzensichler B. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPT-DES) study. Circulation 2014; 129(4):463-70.
19. Janssen P.W.A., ten Berg J. M., Hackeng C. M. The use of platelet function testing in PCI and CABG patients. Blood Rev 2014; 28(3): 109-21.
20. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, 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 2012; 10:1999-2005.
21. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2011; 57:2474-83.
22. Sibbing D, Steinhilber 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.
23. Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Platelet Turnover in Stable Coronary Artery Disease Influence of Thrombopoietin and Low-Grade Inflammation. PLoS One 2014; 9(1):e85566.
24. Lordkipanidze M. Platelet Turnover in Atherothrombotic Disease. Current Pharmaceutical Design 2012; 18 (33):5328-43.
25. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel Relationship Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes. Circulation 2009; 119:2553-60.
26. Morel O, Muller C, Jesel L, et al. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(8):1994-2002.
27. 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.
28. Mirzayev KB, Sychev DA, DA Andreev, Prokofiev AB. The value of pharmacogenetic testing for SYP2S19 to personalize the use of antiplatelet agents in cardiology practice. Ration Pharmacother Cardiol 2013; (4): 404-8. Russian (Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А., Прокофьев А.Б. Значение фармакогенетического тестирования по СYP2C19 для персонализации применения антиагрегантов в кардиологической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; (4): 404-8).
29. Campo G, Fileti L, de Cesare N, et al. Long-Term Clinical Outcome Based on Aspirin and Clopidogrel Responsiveness Status After Elective Percutaneous Coronary Intervention A 3T/2R (Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel) Trial Substudy. J Am Coll Cardiol 7 2010; 56:1447-55.
30. Mahla E. Platelet Function Measurement-Based Strategy to Reduce Bleeding and Waiting Time in Clopidogrel-Treated Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. The Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) Study. Circ Cardiovasc Interv 2012; 5:261-9.
31. Mirzaev K., Sychev D. Cytochrome 2C19 Enzyme Polymorphism Frequency in Different Indigenous Ethnic Groups in Russian Federation: A Systematic Review. J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics 2014; 5:3
32. Laine M, Toesca R, Berbis J, et al. Platelet reactivity evaluated with the VASP assay following ticagrelor loading dose in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2013; 132(1):e15-8.
33. 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(5):2140-8.
34. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. Int J Cardiol 2013; 167(5):2018-23.
35. Siller-Matula JM1, Gruber C2, Francesconi M, et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Clin Sci (Lond) 2015; 128(2):121-30.
36. Aradi D, Tornóyos 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. JACC 2014; 63(11): 1061-70.
37. Aradi D, Storey RF, 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.
38. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. Ann Thorac Surg 2012; 94:1761-81.
39. Kristensen S.D. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. Eur Heart J 2014; 35(35):2383-431.
40. 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.

Поступила: 18.11.2014

Принята в печать: 19.11.2014