

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «АТЕРОТРОМБОЗ»

**А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева**

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

# ЕСТЬ ЛИ ОСНОВАНИЯ ДЛЯ ШИРОКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТЕСТОВ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ?

---

**A.B. Dobrovolsky, E.V. Titaeva**

National Medical Research Center of Cardiology FGBU of the Ministry of Health of Russia, Moscow

**ARE THERE ANY REASONS FOR WIDE USE OF PLATELET FUNCTION TESTS IN CLINICAL LABORATORY PRACTICE?**

---

С большим интересом мы прочитали статью Н.В. Ломакина и соавт. «Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении?», опубликованную в журнале «Атеротромбоз» в 2017 г. [1]. По мнению авторов, накопленные к настоящему времени данные о том, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) – самостоятельный значимый фактор повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а низкая ОРТ ассоциируется с риском развития кровотечений, являются основанием для более широкого использования тестов оценки функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике.

В этом утверждении можно выделить две части. Первая, более-менее обоснованная, – наличие связи ОРТ с риском неблагоприятных исходов у больных, принимающих ингибиторы агрегации тромбоцитов [2]. Вторая – о том, что это является основанием для более широкого

использования тестов оценки активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике, – нам представляется сомнительной.

Выполнение лабораторного теста целесообразно, если его результат может помочь в диагностике или послужить основанием для изменения терапии с целью снижения риска неблагоприятных исходов. Что рекомендовать больным, у которых величина ОРТ окажется вне «терапевтического диапазона», если, по данным всех больших рандомизированных исследований, ни повышение дозы клопидогрела, ни назначение более мощных ингибиторов больным с высокой ОРТ не приводило к снижению частоты ишемических осложнений [3–6]?

У проблемы есть и другая сторона – кровотечения, риск которых значительно повышается при избыточном подавлении реактивности тромбоцитов [7]. В исследовании TROPICAL-ACS анализировали возможность снижения риска кровотечений путем перевода больных

с прасугрела на клопидогрел с определением величины ОРТ через 1 нед. терапии клопидогрелом [8]. Больных, у которых после перехода на клопидогрел была выявлена высокая ОРТ ( $n=511$ , 39%), переводили обратно на прасугрел, а больные с «терапевтической» ОРТ продолжали прием клопидогрела. Частота ишемических осложнений в течение 1 года терапии оказалась одинаковой (~3%) в обеих группах. Частота кровотечений в группе мониторируемого по ОРТ перевода на клопидогрел оказалась несколько ниже, чем в группе прасугрела (5% vs 6%), но различие не было достоверным.

Тем не менее уже то, что мониторирование ОРТ позволило перевести больше половины больных на прием более дешевого клопидогрела без снижения эффективности терапии, можно было бы рассматривать как аргумент в пользу мониторирования ОРТ. Однако в опубликованном практически одновременно с TROPICAL-ACS исследовании TOPIC было показано, что назначение тикагрелора или прасугрела на первый месяц после ЧКВ, когда риск ишемических осложнений наибольший, с последующим переводом больных на клопидогрел без определения ОРТ, тоже не повышает риск ишемических осложнений, но приводит к значительному снижению частоты кровотечений (14,9% vs 4%,  $p<0,01$ ) [9]. Таким образом, подтвердить целесообразность определения ОРТ для снижения риска кровотечений пока также не удалось.

Еще одним важным обстоятельством, которое нельзя не учитывать при рекомендации определения ОРТ для оценки эффективности антитромбоцитарной терапии, является метод анализа агрегации тромбоцитов. Во многих работах, в которых сравнивали разные методы, было показано, что корреляция между параметрами агрегации, определенными с использованием разных методов, варьирует от слабой до умеренной [10]. Это означает, что вывод о том,

соответствует измеренный уровень агрегации «терапевтическому» диапазону или нет, зависит не только от того, насколько препарат заблокировал соответствующий рецептор тромбоцитов, но и от метода определения ОРТ. Поэтому выводы, полученные с использованием одного метода, нельзя автоматически экстраполировать на другой.

Из разработанных до настоящего времени методов определения функциональной активности тромбоцитов более-менее стандартизованными принято считать тест VerifyNow, импедансный агрегометр Multiplate и определение степени фосфорилирования VASP с помощью цитофлуориметрии. Однако эти методы, которые применялись в большинстве исследований по изучению возможности оптимизации антитромботической терапии, редко используются в наших лабораториях. Исторически сложилось так, что наиболее популярными в наших лабораториях являются лазерные агрегометры и классические оптические, которые комитет экспертов по антитромботической терапии не рекомендует использовать даже в исследовательских целях из-за проблем со стандартизацией, затрудняющих выработку критериев «терапевтического» диапазона [11, 12]. Во всяком случае ни в этой, ни в предыдущей публикации авторы не приводят данных по «терапевтическому» уровню ОРТ для этих методов [13]. Как лаборатории комментировать результаты, полученные с помощью этих методов, и можно ли на их основании дать рекомендации по изменению (индивидуализации) терапии? Если нет, то в чем цель определения функциональной активности тромбоцитов в клинко-лабораторной практике? Наверное, на сегодняшний день при назначении ингибиторов агрегации тромбоцитов необходимо руководствоваться только клиническими показаниями, а агрегатометрию использовать лишь с исследовательской целью.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В. и соавт. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. На что опереться в решении? Атеротромбоз, 2017, 2: 70–78./Lomakin NV, Sumarokov AB, Dotsenko YuV, et al. Individual approach to the use of antiplatelet therapy. What to rely on when choosing a solution? Aterotromboz, 2017, 2: 70–78.
2. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischaemia and bleeding. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2261–2273.
3. 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. J Am Med Assoc, 2011, 305: 1097–1105.
4. Trenk D, Stone GW, Gawaz M et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 2159–2164.
5. Collet JP, Cuisset T, Range G et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med, 2012, 367: 2100–2109.
6. Cayla G, Cuisset T, Silvain J et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. Lancet, 2016, 388: 2015–2022.
7. Kirtane AJ, Parikh PB, Stuckey TD et al. Is There an Ideal Level of Platelet P2Y12-Receptor Inhibition in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention? «Window» Analysis From the ADAPT-DES Study (Assessment of Dual Antiplatelet Therapy With Drug-Eluting Stents). J Am Coll Cardiol Interv, 2015, 8: 1978–1987.
8. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet, 2017, 390: 1747–1757.
9. Cuisset T, Deharo P, Quilici J et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. Eur Heart J, 2017, 38 (41): 3070–3078.
10. Cattaneo M. High on-treatment platelet reactivity – definition and measurement. Thromb Haemost, 2013, 109: 792–798.
11. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J, 2014, 35: 209–215.
12. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischaemia and bleeding. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2261–2273.
13. Междисциплинарный совет экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгеноэндоваскулярной 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): 679–687./Interdisciplinary Expert Council of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, Russian Scientific Society of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment Specialists, National Stroke Association, National Inflammation Research Association. The role of platelet function testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii, 2014, 10 (6): 679–687.

