

## РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛА В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

**И.С. Явелов**

д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

При определении целесообразности применения какого-либо биологического показателя в лечении больных первоначально пытаются установить связь (ассоциацию) между его значениями, с одной стороны, и клинически важными последствиями (исходами) заболевания, с другой. Наличие подобной ассоциации недостаточно для констатации причинно-следственной связи, однако с практической точки зрения дает возможность использовать изученный параметр для определения (стратификации) риска (прогнозирования) дальнейшего течения заболевания. Для дополнительного подтверждения неслучайности выявленной ассоциации желательно, чтобы ожидаемая последовательность событий была понятна (возможна) с биологической точки зрения. Однако для более широкого практического применения необходимы воспроизводимые и достаточно убедительные доказательства положительного влияния на клинически важные последствия заболевания в тех случаях, когда способ лечения выбирается или корректируется с учетом исходных значений данного показателя и/или характера его изменений во время лечения. Очевидно, что пока подобные свидетельства не будут получены, представления о важности того или иного параметра при выборе или коррекции лечения больных будет оставаться не более, чем гипотезой, даже если основания для предлагаемого подхода с точки зрения здравого смысла, логики и биологической целесообразности окажутся достаточно привлекательными.

С учетом приведенных соображений ниже будут рассмотрены основные факты о роли определения остаточной функциональной активности (реактивности) тромбоцитов на фоне использования клопидогрела у больных с коронарной болезнью сердца в случаях, когда он используется в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

### **Связь функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов при коронарной болезни сердца**

Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов после коронарного стентирования (включая тромбоз стента) вне зависимости от наличия ряда других известных факторов риска [1–4]. Однако проспективные исследования последних лет показывают, что данная ассоциация, очевидно, существует только при стентировании больных с острым коронарным синдромом и не распространяется на стабильных больных и консервативное (неинвазивное) лечение коронарной болезни сердца [4–8].

Так, в проспективном крупном многоцентровом регистре ADAPT-DES, включавшем 8583 больных, оказалось, что высокая реактивность тромбоцитов, определенная методом VerifyNow для P2Y<sub>12</sub> (≥208 единиц) после успешной имплантации стента, выделяющего лекарства, в сроки, когда ожидается проявление полного

антиромбоцитарного эффекта клопидогрела, была сопряжена с повышенным риском определенного тромбоза стента (относительный риск (ОР) с учетом других предрасполагающих факторов 3,05;  $p = 0,006$ ), определенного или возможного тромбоза стента (относительный риск (ОР) 2,49;  $p = 0,001$ ), а также инфаркта миокарда (ИМ) (ОР 1,72;  $p = 0,01$ ) в ближайший год [6]. С другой стороны, при более высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов был ниже риск клинически значимых кровотечений (ОР 0,73;  $p = 0,002$ ). Однако из-за низкой частоты указанных осложнений предсказуемая ценность изученного лабораторного показателя оказалась ничтожной – 1,0%, 1,2%, 3,8% и 5,5% соответственно. При дальнейшем анализе данных этого регистра было показано, что повышенная остаточная реактивность тромбоцитов была связана с определенным или возможным тромбозом стента в ближайшие 30 сут. только у больных с острым коронарным синдромом, особенно при ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ [5]. Очевидно, эта подгруппа больных характеризуется наиболее высокой активностью тромбоцитов в ранние сроки заболевания и наиболее высоким риском последующего тромбоза стента.

При неинвазивном лечении острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в рамках крупного проспективного исследования TRILOGY ACS определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow для P2Y<sub>12</sub> [8]. Их высокая остаточная реактивность (>208 единиц) через 30 сут. от начала лечения была сопряжена с более высокой частотой суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта в последующие 30 мес., однако эта связь исчезала при учете других факторов риска.

В проспективном исследовании ADRIE у 771 больного со стабильным атеросклеротическим заболеванием (коронарная болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание и/или периферический атеросклероз), получающие ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел или их сочетание, ни функциональное состо-

яние тромбоцитов, оцененное методом VASP, ни содержание тромбоксана В<sub>2</sub> в крови не были связаны с неблагоприятными исходами в ближайшие 3 года [7].

Значение разных методов определения функциональной активности (реактивности) тромбоцитов при определении риска последующих тромботических осложнений после коронарного стентирования может быть неодинаковым [2]. Кроме того, при анализе накопленных фактов оказалось, что зависимость частоты неблагоприятных исходов после чрескожных коронарных вмешательств носит U-образный характер, когда высокая реактивность тромбоцитов сопряжена с повышенным риском тромботических (ишемических) осложнений, а слишком низкая – с высоким риском кровотечений. В 2013 г. международная Рабочая группа по высокой реактивности тромбоцитов во время лечения предложила соответствующие критерии (отрезные точки) для выявления слишком высоких или низких (и в том и другом случае прогностически неблагоприятных) значений тестов VerifyNow для P2Y<sub>12</sub>, Multiplate с АДФ, VASP и тромбоэластографии с АДФ на фоне приема блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов [3].

### **Учет функциональной активности тромбоцитов при применении клопидогрела для лечения коронарной болезни сердца**

Для выяснения возможности повысить успех лечения коронарной болезни сердца за счет изменения подходов к использованию антиагрегантов с учетом остаточной функциональной активности тромбоцитов было проведено три проспективных специально спланированных рандомизированных клинических исследования. В них включались больные, подвергнутые коронарному стентированию.

В рандомизированном двойном слепом исследовании GRAVITAS у больных со стабильной коронарной болезнью сердца или острым

коронарным синдромом (40% случаев), получивших ацетилсалициловую кислоту и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, через 12-24 ч после имплантации стента, выделяющего лекарства, определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y<sub>12</sub> [9]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов ( $\geq 230$  единиц) часть из 2214 больных получала дополнительную нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и суточную дозу препарата увеличивали до 150 мг, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Через 6 мес. сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, несмертельного ИМ и тромбоза стентов между группами не различалась. Не было существенных отличий и по частоте умеренных и крупных кровотечений по критериям GUSTO. Вместе с тем выявлению возможной пользы от усиления антиагрегантного лечения при высокой остаточной функциональной активности тромбоцитов, помимо исходно низкого риска неблагоприятных исходов, в этом исследовании могли способствовать два обстоятельства. Во-первых, выбранный критерий повышенной активности тромбоцитов не позволял выделить больных с высоким риском тромботических осложнений; при ретроспективном анализе базы данных этого исследования оказалось, что лучше было бы использовать уровень  $\geq 208$  единиц [10]. Кроме того, на фоне удвоения поддерживающей дозы клопидогрела степень дополнительного угнетения функциональной активности тромбоцитов оказалась невысока и из-за большой вариабельности эффекта у многих больных не удалось добиться ожидаемого эффекта. С учетом других похожих наблюдений в настоящее время не рекомендуют использовать увеличение дозы клопидогрела для коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов [4].

В другом рандомизированном двойном слепом исследовании TRIGGER-PCI у больных с плановой установкой стента, выделяющего лекарства, получивших ацетилсалициловую

кислоту и стандартную нагрузочную дозу клопидогрела, на следующее утро определяли функциональную активность тромбоцитов методом VerifyNow P2Y<sub>12</sub> [11]. При выявлении повышенной остаточной реактивности тромбоцитов ( $> 208$  единиц) у части из 433 больных переходили на использование прасугрела, в то время как другие продолжали принимать стандартную поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг/сут. Хотя прасугрел обеспечивал существенное дополнительное угнетение функциональной активности тромбоцитов, через 6 мес. статистически значимых различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было. Вместе с тем данное исследование характеризуется очень низкой частотой неблагоприятных исходов и по этой причине было прекращено досрочно из-за бесперспективности дальнейшего набора больных.

В рандомизированном открытом исследовании ARCTIC изучался наиболее дифференцированный подход к выбору антитромбоцитарного лечения [12]. В него включались больные со стабильной коронарной болезнью сердца или острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (27% случаев), получившие ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов (клопидогрел или прасугрел) как минимум за 6 ч до установки стентов, выделяющих лекарства. До стентирования больных рандомизировали в группу обычного лечения (продолжения приема начатых препаратов) или определения активности тромбоцитов (методом VerifyNow для АСК и блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора). В группе индивидуализованного лечения при повышенной функциональной активности тромбоцитов в тесте для ацетилсалициловой кислоты ( $\geq 550$  единиц) перед процедурой дополнительно вводили ацетилсалициловую кислоту внутривенно; при повышенной реактивности тромбоцитов в тесте для P2Y<sub>12</sub> рецептора ( $\geq 235$  единиц) перед процедурой давали дополнительную нагрузочную дозу препаратов, во время вмешательства вводили

блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, а у получавших клопидогрел затем использовали суточную дозу 150 мг. Определение функциональной активности тромбоцитов повторяли через 14-30 сут. после стентирования и в зависимости от результата увеличивали поддерживающую дозу клопидогрела (если это не было сделано ранее) или переходили на прасугрел при высокой остаточной реактивности или ее недостаточном снижении и уменьшали интенсивность лечения при низкой. В итоге через 1 год заметных различий по частоте неблагоприятных исходов (включая кровотечения) не было, в т.ч. и у больных, исходно имевших острый коронарный синдром. Очевидно, помимо низкого риска неблагоприятных исходов на результаты этого исследования могли оказать влияние как выбор критериев повышенной функциональной активности тромбоцитов, так и подходы к ее коррекции (в частности, удвоенные дозы клопидогрела вместо перехода на более активные препараты).

В целом полученные результаты, с одной стороны, могут заставить усомниться в правильности первоначальной гипотезы, указывающей на ведущую роль функциональной активности тромбоцитов в возникновении клинически важных неблагоприятных последствий коронарного атеросклероза. Так, их повышенная реактивность может оказаться только маркером повышенного риска коронарных осложнений, а не целью специальных вмешательств (фактором риска, не модифицируемым, по крайней мере, с помощью антиагрегантов) [3].

С другой стороны, очевидно, что проведенные исследования имели ряд серьезных ограничений. Так, в них включались разнородные больные низкого риска, многие из которых не имели острого коронарного синдрома. В итоге частота неблагоприятных исходов оказалась недостаточной для надежного сопоставления эффективности и безопасности практиковавшихся подходов. Кроме того, сроки и методы оценки функциональной активности тромбоцитов, а также само определение высо-

кой остаточной реактивности тромбоцитов могли быть не оптимальными. Наконец, могли оказаться не адекватными выбранные способы коррекции высокой остаточной активности тромбоцитов (в частности, есть указания на недостаточную эффективность удвоения поддерживающей дозы клопидогрела). Все это позволяет надеяться, что при соответствующем отборе больных и антитромбоцитарного лечения, замещающего клопидогрел, подход, учитывающий функциональную активность тромбоцитов, сможет оказаться полезным. Однако пока есть основания говорить только о его безопасности, в то время как все предложения использовать лабораторный контроль при лечении антиагрегантами продолжает опираться только на результаты эпидемиологических исследований, здравый смысл и надежду на возможность снижения частоты тромботических осложнений после коронарного стентирования за счет достаточно выраженного подавления функции тромбоцитов. Кроме того, крайне низкая частота тромботических осложнений при использовании современных стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус и зотаролимус), способна поставить под сомнение не только необходимость длительной двойной антитромбоцитарной терапии и целесообразность применения слишком активных препаратов, но и усилий по индивидуальному подбору антитромбоцитарного лечения [13–20].

Вместе с тем опубликовано и продолжает публиковаться большое количество небольших одноцентровых, не всегда проспективных или сравнительных исследований, в которых определение остаточной функциональной активности тромбоцитов было стимулом к изменению антитромбоцитарного лечения после коронарного стентирования. Многие из них дали положительный результат. Известен метаанализ 11 проспективных рандомизированных клинических исследований (включая GRAVITAS и TRIGGER-PCI), в которых высокая реактивность тромбоцитов на фоне стандартных доз клопидогрела была стимулом к интен-

сификации антитромботического лечения [22]. В совокупности в них вошло 4 213 больных. Интенсификация антитромботического лечения у больных с повышенной остаточной реактивностью тромбоцитов была сопряжена с выраженным снижением сердечно-сосудистой смертности (отношение шансов (ОШ) 0,38;  $p = 0,008$ ), частоты ИМ (ОШ 0,47;  $p = 0,006$ ) и тромбоза стента (ОШ 0,38;  $p = 0,006$ ). При этом частота кровотечений существенно не изменилась. При дальнейшем математическом анализе оказалось, что преимущество индивидуального подхода с возможностью интенсификации лечения блокаторами P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов нарастает с увеличением частоты тромбоза стента в ближайшие 30 сут. на стандартной дозе клопидогрела. Очевидно, это свидетельствует в пользу применимости подобного подхода в основном у больных с достаточно высоким риском тромботических осложнений.

Кроме того, несмотря на отсутствие убедительных доказательств пользы от учета остаточной функциональной активности тромбоцитов в повседневной врачебной практике при выборе антиагрегантов после коронарного стентирования, подобный подход получил распространение в Венгрии. С сентября 2011 г. страховые компании в этой стране оплачивают использование прасугрела после коронарного стентирования у больных с острым коронарным синдромом при наличии у них ИМ или сахарного диабета в случаях, когда на фоне приема клопидогрела функциональная активность тромбоцитов остается достаточно высокой. С целью оценки действенности подобного подхода в одном из венгерских лечебных учреждений был проведен проспективный регистр, включавший данные о 741 последовательно поступившем больном высокого риска с острым коронарным синдромом, которым в ранние сроки заболевания был установлен стент [21]. К обязательным условиям относили надлежащее применение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг догоспитально или прием 75 мг/сут как минимум в течение пред-

шествующих 5 сут.). Особенностью регистра являлась возможность включения больных в т.ч. с кардиогенным шоком и отеком легких. Через 12-36 ч после стентирования определяли функциональную активность тромбоцитов с помощью метода Multiplate с АДФ. У больных со значением показателя теста с АДФ не выше 46 ЕД продолжали использовать генерик клопидогрела. При высокой остаточной реактивности тромбоцитов у части больных начинали использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки), в то время как у других применяли индивидуально подобранную высокую дозу клопидогрела. Последнее подразумевало дополнительные нагрузочных дозы по 600 мг вплоть до четырех раз до желаемого подавления реактивности тромбоцитов, а затем в зависимости от эффекта второй нагрузочной дозы выбирали поддерживающую суточную дозу генерика клопидогрела в 75 мг (при низкой остаточной реактивности тромбоцитов) или 150 мг (если реактивность тромбоцитов оставалась повышенной). Распределение больных на группы использования прасугрела и индивидуально подобранной дозы клопидогрела не было рандомизированным и происходило после совещания семи специалистов. В итоге было выявлено 219 больных с высокой остаточной реактивностью на стандартной дозе клопидогрела через 12-36 ч после стентирования, что составляло 29,5%. У них прасугрел обеспечивал более выраженное подавление реактивности тромбоцитов, чем индивидуально подобранная доза клопидогрела (желаемое подавление функциональной активности отмечалось у 86% больных на поддерживающей дозе прасугрела и только в 51% случаев на поддерживающей дозе клопидогрела, причем эффективность суточных доз 75 и 150 мг существенно не различалась). По сравнению с больными с низкой исходной остаточной реактивностью тромбоцитов сумма случаев смерти, ИМ, тромбоза стента или инсульта через 1 год оказалась существенно выше при использовании высоких доз клопидогрела (ОР 2,27;  $p =$

0,0001) и сопоставимой при переходе на прасугрел (ОР 0,90;  $p = 0,76$ ). При многофакторном регрессионном анализе применение высокой дозы клопидогрела, а не прасугрела, было независимым предиктором неблагоприятных исходов (ОР 1,9;  $p = 0,01$ ). При этом применение высоких доз клопидогрела ассоциировалось с существенным увеличением риска серьезных кровотечений (ОР 2,09;  $p = 0,04$ ), в то время как переход на прасугрел оказался достаточно безопасным (ОР 0,45;  $p = 0,28$ ). Таким образом, данный регистр подтвердил бесперспективность перехода на более высокие дозы клопидогрела у больных, недостаточно отвечающих на его стандартное применение, и указал на желательность применения в этих случаях более современных антиагрегантов. Однако очевидно, что ограничения, присущие не рандомизированным популяционным исследованиям и регистрам (прежде всего – невозможность устранить влияние субъективных факторов при распределении больных на группы, которые с большой вероятностью оказываются не сопоставимы по тем или иным показателям тяжести заболевания, способным существенно повлиять на прогноз), не позволяют рассматривать эти данные как весомый аргумент в пользу широкого практического использования оценки функциональной активности тромбоцитов при выборе антиагрегантов после коронарного стентирования у больных с высоким риском тромботических осложнений.

Важная новая информация может быть получена в недавно начатом Европейском рандомизированном открытом исследовании TROPICAL-ACS, в которое планируется включить 2600 больных с острым ИМ (острый коронарный синдром с повышенным уровнем сердечного тропонина) и успешно установленным стентом [23]. Группа контроля в добавление к ацетилсалициловой кислоте в течение года получает прасугрел в дозе 5 или 10 мг 1 раз в сутки. В группе мониторинга функции тромбоцитов в первые 7 сут. используется прасугрел, в последующие 7 сут. – клопидогрел в дозе 75 мг 1

раз в сутки, затем определяется функциональная активность тромбоцитов (с помощью метода Multiplate с АДФ). В зависимости от результатов тестов продолжается использование клопидогрела или больные возвращаются к приему прасугрела. В качестве первичной конечной точки выступает сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечения как минимум 2-го типа по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) [24] в ближайший год. Следовательно, представляется, что в этом исследовании учтены приведенные выше ограничения – в него включаются больные с высоким риском тромботических осложнений и применяется антиагрегант, существенно превосходящий клопидогрел по способности снижать функциональную активность тромбоцитов.

В 2014 г. ожидаются также результаты исследования ANTARCTIC, в котором после коронарного стентирования у 962 больных старше 75 лет с острым коронарным синдромом использовалось сочетание ацетилсалициловой кислоты и уменьшенной дозы прасугрела (5 мг/сут) [25]. По результатам определения функциональной активности тромбоцитов методом VerifyNow для P2Y<sub>12</sub> дозу прасугрела следовало уменьшить или увеличить. В качестве первичной конечной точки выступала сумма случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ, инсульта или кровотечения как минимум 2-го типа по критериям Академического исследовательского консорциума (BARC) [24] в ближайший год.

### **Позиция Европейского кардиологического общества**

*Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2010 г.* [26]. Отдельная рекомендация отсутствует, однако в тексте указано, что мониторинг ответа на двойную антитромбоцитарную терапию с помощью оценки функции тромбоцитов в настоящее время находится в стадии клинического изучения и не подходит для повседневной врачебной практики.

*Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ 2011 г.* [27]. Указано, что определение функции тромбоцитов при использовании клопидогрела можно рассматривать в отдельных случаях (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Увеличивать поддерживающую дозу клопидогрела на основании определения функциональной активности тромбоцитов рутинно не советуют, но в отдельных случаях такой подход может рассматриваться (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Наряду с этим в тексте отмечено, что клиническую роль определения функции тромбоцитов предстоит установить. Кроме того, с учетом фактов, приведенных выше, последняя рекомендация представляется устаревшей. Возможность смены блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов в этом документе не рассматривается.

*Рекомендации по лечению ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ 2012 г.* [28]. Оценка функции тромбоцитов на фоне лечения антиагрегантами не обсуждается.

*Точка зрения рабочей группы Европейского кардиологического общества по тромбозам 2013 г.* [4]. Констатируя скудность клинических данных, эксперты рабочей группы предлагают рассмотреть возможность определения повышенной функциональной активности при коронарном стентировании у отдельных больных с острым коронарным синдромом, получающих клопидогрел, в случаях, когда это может стать причиной выбора другого блокатора рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов (prasugrela или ticagrelora). К подобным категориям больных относят лиц с неожиданным тромбозом стента на фоне приема стандартных доз клопидогрела, очень высокий риск тромбоза стента (тромбоз стента в анамнезе или сложная процедура у больных высокого риска), стентирование последнего проходимого коронарного сосуда или незащищенного ствола левой коронарной артерии. При этом подчеркивается, что при неосложненном коронарном стенти-

ровании у стабильных больных, а также при использовании тройной антитромботической терапии, включающей ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и антагонист витамина К, определение остаточной функциональной активности тромбоцитов с возможным изменением стандартной дозы клопидогрела или его заменой на другой блокатор рецептора P2Y<sub>12</sub> не рекомендуется.

### **Позиция Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца**

*Рекомендации по чрескожным коронарным вмешательствам 2011 г.* [29]. Указано, что определение функции тромбоцитов может рассматриваться у больных высокого риска с плохими клиническими исходами. У больных с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне использования клопидогрела могло бы рассматриваться использование альтернативных ЛС, таких как prasugrel или ticagrelor (в обоих случаях класс рекомендации IIb, степень доказанности С). При этом рутинное клиническое использование подобного рода показателей у больных, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству и получающих клопидогрел, не рекомендуется (класс рекомендации III, степень доказанности С).

*Рекомендации по лечению больных с нестабильной стенокардией/ИМ без подъемов сегмента ST на ЭКГ 2012 г.* [30]. Указано, что определение функции тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъемов сегмента ST на ЭКГ для оценки ответа на блокаторы рецептора P2Y<sub>12</sub> может рассматриваться в случаях, когда результаты тестирования могут изменить лечение (класс рекомендации IIb, степень доказанности В). Однако разъяснений, какого рода изменения имеются в виду, не приводится.

*Рекомендации по лечению ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ 2013 г.* [31]. Отдельная рекомендация отсутствует, однако в тексте подчеркнуто, что роль определения функции

Плавикс® и АСК в одной таблетке

**Коплавикс®**

Клопидогрел 75 мг / АСК 100 мг

Объединение  
ради ЖИЗНИ

АСК — ацетилсалициловая кислота



**SANOFI**

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. [www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)

С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

RU.LCLO.13.11.15



тромбоцитов для оценки эффекта клопидогрела в острую фазу ИМ с подъемами сегмента ST не ясна.

### Позиция Рабочей группы по высокой реактивности тромбоцитов во время лечения [3]

Отмечено, что в настоящее время определение функциональной активности тромбоцитов помогает выявить больных высокого риска, но ее значение для выбора способа лечения требует дальнейшего изучения в крупных клинических исследованиях. Подобный подход может быть наиболее значимым для больных высокого риска (с острым коронарным синдромом или тромбозом стента в анамнезе), получающих клопидогрел. Также в качестве кандидатов могли бы рассматриваться больные, получающие клопидогрел и имеющие дополнительные факторы риска тромбоза стента и/или пониженного ответа на клопидогрел (сниженная сократительная функция левого желудочка, комплексная коронарная анатомия, высокий индекс массы тела, сахарный диабет). Подчеркивается, что реактивность тромбоцитов не должна рассматриваться как единственный прогностический критерий тромботических осложнений, а быть частью комплексной оценки риска с учетом других клинических и биохимических факторов. Однако такого рода алгоритмов стратификации риска пока не разработано.

В документе указывается, что существующие данные предполагают наличие связи между низкой реактивностью тромбоцитов и опасностью возникновения кровотечений. Ожидается, что принятие концепции терапевтического окна, когда в равной степени нежелательны как высокая, так и низкая реактивность тромбоцитов на лечении, может способствовать дальнейшей персонификации антитромбоцитарной терапии. В частности, представляется более безопасным и менее затратным использовать новые блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоци-

тов не поголовно (что может способствовать повышению риска кровотечений при чрезмерном угнетении функции тромбоцитов у части больных), а только в случаях сохранения высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема генерика клопидогрела. Однако следует учитывать, что при всей привлекательности на сегодняшний день практическое значение данного подхода не ясно, поскольку для подтверждения существования терапевтического окна, уточнения его границ и выявления оптимальных подходов к ведению больных необходимы надлежащим образом спланированные перспективные клинические исследования.

**Заключение.** Индивидуализация антитромбоцитарного лечения с учетом остаточной реактивности тромбоцитов на фоне использования сочетания ацетилсалициловой кислоты и обычных доз клопидогрела после коронарного стентирования продолжает оставаться привлекательной возможностью, основанной на эпидемиологических данных, здравом смысле и представлениях о патогенезе тромботических осложнений в коронарных артериях. Убедительные клинические доказательства пользы подобного подхода в настоящее время отсутствуют. Тем не менее накопленные факты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения. Так, в последние годы появилась большая определенность в отношении групп больных с коронарной болезнью сердца, у которых изменение стандартных схем использования блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецептора на основании оценки остаточной реактивности тромбоцитов могло бы быть оправдано, стали очевиднее возможные пути подобной персонификации. Однако ни один из подходов, на сегодняшний день кажущихся привлекательными, не может быть предложен для повсеместного практического использования до тех пор, пока не будут получены доказательства его эффективности и безопасности в рамках специально спланированных достаточно крупных многоцентровых проспективных клинических испытаний.

## Литература

1. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 191-202.
2. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*, 2010, 303: 754-762.
3. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *JACC*, 2013, 62: 2261-2273.
4. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehz375.
5. 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. *JACC*, 2012, 59: E291.
6. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G et al., for the ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614-623.
7. Reny J-L, Berdague P, Poncet A et al., for the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study. *Circulation*, 2012, 125: 3201-3210.
8. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM et al., for the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization. The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. *JAMA*, 2012, 308: 1785-1794.
9. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al., for the GRAVITAS Investigators. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. The GRAVITAS Randomized Trial. *JAMA*, 2011, 305: 1097-1105.
10. Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS et al. Platelet Reactivity and Cardiovascular Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation*, 2011, 124: 1132-1137.
11. 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. *JACC*, 2012, 59: 2159-2164.
12. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N Engl J Med*, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.
13. Cassese S, Byrne RA, Tada T et al. Clinical impact of extended dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary interventions in the drug-eluting stent era: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2012, 33: 3078-3087.
14. Kim B-K, Hong M-K, Shin D-H, for the RESET Investigators. New Strategy for Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy. The RESET Trial (REAL Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *JACC*, 2012, 60: 1340-1348.
15. Valgimigli M, Campo G, Monti M et al. Short- Versus Long-term Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Randomized Multicentre Trial. *Circulation*, 2012. doi: CIRCULATIONAHA.111.071589.
16. Valgimigli M, Borghesi M, Tebaldi M et al., for the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced Intimal hyperplasia studY (PRODIGY) Investigators. Should duration of dual antiplatelet therapy depend on the type and/or potency of implanted stent? A pre-specified analysis from the PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading

- stent-induced Intimal hyperplasia study (PRODIGY). *Eur Heart Journal*, 2013, 34: 909-919.
17. Feres F, Costa RA, Abizaid A et al., for the OPTIMIZE Trial Investigators. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents The OPTIMIZE Randomized Trial. *JAMA*, 2013. doi:10.1001/jama.2013.282183.
18. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*, 2012, 379: 1393-1402.
19. Silber S, Windecker S, Vranckx P, Serruys PW, on behalf of the RESOLUTE All Comers investigators. Unrestricted randomised use of two new generation drug-eluting coronary stents: 2-year patient-related versus stent-related outcomes from the RESOLUTE All Comers trial. *Lancet*, 2011, 377: 1241-1247.
20. No Stent Thrombosis Seen When Plavix and Aspirin Stopped Early New Analysis of Medtronic's 5,000 Patient RESOLUTE Drug-Eluting Stent Clinical Program Shows No Increased Risk with Premature Cessation of Dual Antiplatelet Therapy. [http://www.ptca.org/news/2013/0314\\_MEDTRONIC\\_RESOLUTE.html](http://www.ptca.org/news/2013/0314_MEDTRONIC_RESOLUTE.html).
21. Aradi D, Tornyo A, Pintér T et al. Optimizing P2Y<sub>12</sub> 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: 1061-1070.
22. Aradi D, Komycsi A, Price MJ, et al., on behalf of the Tailored Antiplatelet Treatment Study Collaboration. 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*, 2012. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.100
23. Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial (TROPICAL-ACS). Описание доступно на сайте <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959451>.
24. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials. A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 2011, 123: 2736-2747.
25. Tailored Antiplatelet Therapy Versus Recommended Dose of Prasugrel (ANTARCTIC). Описание доступно на сайте <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538446>
26. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501-2555.
27. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
28. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
29. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC*, 2011. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.007.
30. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828478ac.
31. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013, 61. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.019.