

ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ

Комаров А. Л., Панченко Е. П.

Обзор посвящён тестированию функции тромбоцитов у больных ИБС, получающих антиагрегантные препараты. Приведены результаты основных крупных исследований, продемонстрировавших связь уровня остаточной реактивности тромбоцитов с развитием ишемических и геморрагических осложнений. Проведен анализ возможных причин недостаточного подавления функции тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела. Рассмотрены предложения международных экспертных организаций по оценке чувствительности к антиагрегантам и возможной модификации антитромбоцитарного лечения.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 25–34
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34>

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ, антиагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, тромбоз, кровотечение.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.

Комаров А. Л. — д.м.н., в.н.с. лаборатория клинических проблем атеротромбоза, Панченко Е. П. — профессор, д.м.н., руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза.

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

ДФ — аденозиндифосфат, АТ — агрегация тромбоцитов, ЕКО — Европейское кардиологическое общество, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — относительный риск, ОРТ — остаточная реактивность тромбоцитов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRU — единицы реактивности $P2Y_{12}$ ($P2Y_{12}$ reaction units), FDA — администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (Food and Drug Administration).

Рукопись получена 18.02.2015

Рецензия получена 02.03.2015

Принята к публикации 09.03.2015

PLATELET FUNCTION TEST FOR THE ASSESSMENT OF THROMBOSIS AND BLEEDING RISK IN CHD PATIENTS TAKING ANTIPLATELET MEDICATIONS

Komarov A. L., Panchenko E. P.

The review concerns on the testing of platelet function in CHD patients receiving antiplatelet medications. The results are shown of the main large-scale studies demonstrating the relationship of the residual platelet activity level with the development of ischemic and hemorrhagic complications. The analysis is done of the causes of insufficient suppressing of platelet function as the response to clopidogrel. The guidelines of major international expert organizations are discussed on problem of sensitivity to aggregants testing and possible modification of antiplatelet treatment.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 25–34

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34>

Key words: residual platelet reactivity to ADP, antiplatelet therapy, percutaneous interventions, thrombosis, bleeding.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

В настоящее время общепризнано, что лечение острых коронарных синдромов (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, а также выполнение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей аспирин и один из блокаторов $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) [1-8]. Число людей, которым по современным рекомендациям показано такое лечение, весьма значительно. Так, в развитых странах ежегодно регистрируется более 200 случаев ОКС на 100 000 взрослого населения, а число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств (как экстренных, так и плановых) превышает 2 млн/год [4-6]. По понятным причинам, рецидивы ОКС, частота которых может достигать 10% в течение года от момента первого острого эпизода, а также относительно редко встречающееся (<1%), но потенциально фатальное осложнение, а именно — тромбоз стента могут восприниматься как неудачи

антитромбоцитарной терапии. Еще одной проблемой являются кровотечения, риск развития которых, как известно, нарастает пропорционально “агрессивности” и продолжительности антитромботического лечения.

Следует хорошо понимать, что возникновение осложнений — как ишемических, так и геморрагических, связано, в первую очередь, с тяжестью текущего атеротромботического процесса и имеющимися у больного “классическими” факторами риска (сахарным диабетом, почечной недостаточностью и т.д.). Тем не менее, накапливается все больше доказательств того, что развитие неблагоприятных исходов может также зависеть от степени подавления функции тромбоцитов в ответ на прием антиагреганта или, иначе говоря, остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ). Соответственно, попытки тем или иным образом оценить ОРТ и модифицировать на основании полученных данных антитромбоцитарное лечение представляются вполне обоснованными.

Среди всех пероральных антитромбоцитарных препаратов наибольшую важность представляет оценка ОРТ в ответ на клопидогрел, действие которого из-за сложного метаболизма является наименее прогнозируемым.

Так аспирин, в отличие от клопидогрела, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и необратимо блокирует циклооксигеназный механизм активации тромбоцитов в дозе ≤ 100 мг. Использование более высоких доз препарата не являлось более эффективным в отношении профилактики тромбоцитарных осложнений, но увеличивало риск развития кровотечений [9-11]. В большинстве крупных исследований “резистентность к аспирину”, определенная на основании ОРТ, не была связана с тромбоцитарными осложнениями у больных, принимавших данный препарат в связи с ЧКВ [12-14]. Резюмируя изложенную выше информацию, приводим рекомендации экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества (ЕКО), 2014г [15, 16], в соответствии с которыми оценка чувствительности к аспирину однозначно не рекомендуется так же, как и модификация его дозы в зависимости от ОРТ.

Что касается новых блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов (тиенопиридина третьего поколения — празугрела и производного триазолопиримидина — тикагрелора), то данные лекарства, как известно, обладают более стабильной и предсказуемой фармакокинетикой по сравнению с клопидогрелом [17]. Их антиагрегантное действие сильнее, а вариабельность ОРТ хотя и имеет место (особенно в начале лечения у больных ОКС), но выражена в меньшей степени. По всей видимости, определение ОРТ в ответ

на новые блокаторы $P2Y_{12}$ рецепторов если и имеет смысл, то в первую очередь — для оценки риска развития кровотечений, а не ишемических событий. Так или иначе, каких-либо конкретных предписаний на этот счет нет, и все действующие клинические рекомендации в первую очередь касаются оценки ОРТ у больных, получающих клопидогрел.

Напомним, что клопидогрел не является активным веществом и требует для осуществления специфического антитромбоцитарного эффекта сложного преобразования в системе CYP 450 (рис. 1). После абсорбции в кишечнике (процесс, контролируемый системой гликопротеина P), около 85% принятого препарата инактивируется эстеразами плазмы и выводится кишечником. Оставшаяся часть (~15%) подвергается двухэтапной биотрансформации в печени с участием ферментов семейства CYP 450, наиболее важным среди которых является CYP2C19*.

Образовавшийся коротко живущий активный метаболит осуществляет воздействие на тромбоциты, необратимо связываясь с $P2Y_{12}$ рецепторами. Логично, что изменение, в силу разных причин, всасывания, либо печеночной трансформации может лежать в основе вариабельности антитромбоцитарного действия клопидогрела. Это хорошо подтверждает факт значительных межиндивидуальных различий в показателях ОРТ у лиц, принимающих данный препарат [18].

Исторически для оценки ОРТ наибольшей известностью пользовалась оптическая агрегатометрия по методу Born, сущность которой заключается в регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы при добавлении к ней индукторов агрегации (применительно к клопидогрелу — АДФ, индуктор, специфичный в отношении пуриновых рецепторов тромбоцитов). Одна из первых работ по оценке чувствительности к клопидогрелу была опубликована еще в 2003г Gurbel et al. [19], изучившими агрегацию тромбоцитов (АТ) у 96 больных, подвергнутых ЧКВ. Через сутки после приема стандартной насыщающей дозы клопидогрела 300 мг средний уровень АТ, вызванной 5μМ АДФ, снизился почти в два раза (с 62% до 37%). При этом имелся значительный разброс индивидуальных ответов на препарат с ингибированием АТ в диапазоне от <5% до 90% по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня АТ менее, чем на 10% от исходного, было произвольно выбрано авторами в качестве лабораторного критерия, в соответствии с которым более трети пациентов оказались “нечувствительными” к клопидогрелу. Неблагоприятных коронарных событий в исследовании не было, что не помешало авторам высказать предположение о “меньшей клинической защищенности” больных с реактивностью тромбоцитов, недостаточно заблокированной клопидогрелом.

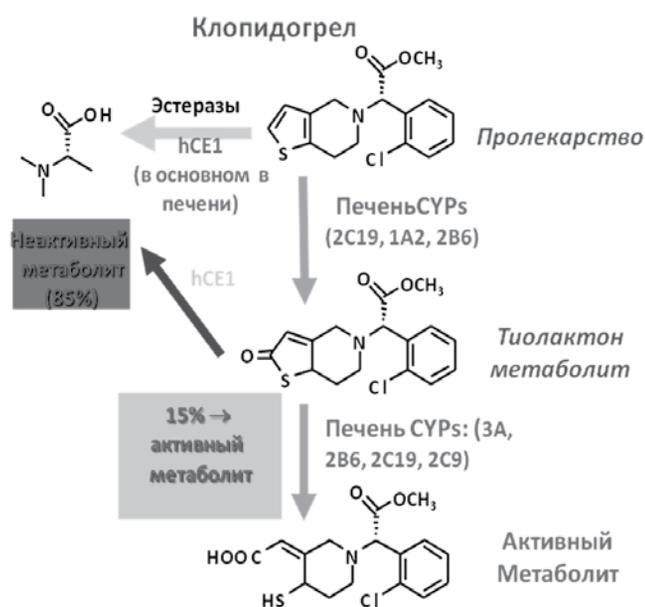


Рис. 1. Схема биотрансформации клопидогрела.

Первым проспективным исследованием, показавшим, что нарушенная реакция на клопидогрел может иметь серьезные клинические последствия, явилась небольшая работа Matetzky [20], в которую было включено 60 больных инфарктом миокарда (ИМ), подвергнутых первичной ЧКВ. АТ определяли исходно и на шестой день после назначения нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг. В зависимости от процентного снижения АДФ-индуцированной АТ больные были разделены на 4 квантили. Неблагоприятные коронарные события на протяжении шести месяцев наблюдения (n=8) регистрировались только у больных в двух нижних квантилях распределения АТ (АТ $\geq 69\%$ от исходного). Это позволило сделать вывод о возможной ассоциации устойчивости к действию клопидогрела с повышенным риском повторных тромботических событий у больных ИМ, подвергнутых ЧКВ. Позднее результаты работы Matetzky были подтверждены во многих проспективных испытаниях, среди которых наиболее крупными являются EXCELSIOR, 2006г [21] и RE-CLOSE, 2007г [22]. Наконец, в 2007г были опубликованы результаты метаанализа 25 исследований [23], включавших в общей сложности 3688 больных, подвергнутых ЧКВ. Большинство этих исследований использовало оптическую агрегатометрию. Лабораторная резистентность к клопидогрелу обнаруживалась в среднем у 21% (95% ДИ 17-25%) больных и ее наличие ассоциировалось с восьмикратным (95% ДИ 3,4-19,0) увеличением риска развития неблагоприятных коронарных событий.

Справедливо все же упомянуть, что многие исследования имели существенные ограничения, связанные с отсутствием единых критериев для определения резистентности, малым размером выборки, относительно небольшим числом конечных точек в каждом из исследований и ретроспективным анализом результатов. Кроме того, исследования не были однородны как в отношении используемых доз клопидогрела, так и в отношении времени, прошедшего от его назначения до проведения лабораторных тестов. Следует также иметь в виду, что трактовка результатов АТ затруднительна. Так, например, по нашим данным [24], увеличение риска ишемических исходов при лечении клопидогрелом ассоциировалось как с высоким (1-й квантиль), так и с низким (5-й квантиль) уровнем АТ в ответ на АДФ. Основными проблемами оптической агрегатометрии являются отсутствие системы контроля качества и стандартизации преаналитического этапа, а также зависимость уровня АТ от клинических факторов (курение, диабет, "острота" коронарного синдрома и т.д.) [15-16]. Следствием этого является плохая воспроизводимость результатов теста (даже в рамках одной лаборатории) и невозможность определить универсальные "отрезные точки", характеризующие

прогностически неблагоприятный уровень АТ. В настоящее время оптическая агрегатометрия уходит на второй план, уступая место современным стандартизованным тестам, среди которых ведущими экспертными организациями [15, 25] предлагается использовать оценку АТ на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии.

Перспективы внедрения оценки функции тромбоцитов в клиническую практику связаны, в первую очередь, с VerifyNow P2Y₁₂. Сущность данного метода заключается в оптическом выявлении тромбоцитарных агрегатов в цельной крови. Агрегация тромбоцитов происходит на поверхности покрытых фибрином шариков под воздействием АДФ, содержащимся в картридже для анализа [15]. Результаты измерения ОПТ выражаются в условных единицах, получивших название PRU (P2Y₁₂ reaction units). Безусловным достоинством метода является его простота и возможность быстрого получения результатов, фактически не отходя от постели больного. Большинство современных исследований по оценке чувствительности к блокаторам рецептора P2Y₁₂ было выполнено именно с использованием VerifyNow, поэтому считаем необходимым обсудить их результаты более подробно.

К настоящему времени накопилось достаточно доказательств тому, что высокие значения PRU на терапии клопидогрелом тесно связаны с развитием ишемических событий. Такая взаимосвязь выражена в наибольшей степени у больных, подвергаемых ЧКВ (речь идет в первую очередь о ближайшем месяце после процедуры). Для больных, леченых консервативно, оценка ОПТ, по всей видимости, менее значима [15, 16, 25].

Одной из наиболее важных задач было установление порогового уровня PRU, превышение которого наилучшим образом определяло бы прогноз. Ранние наблюдательные исследования дали основание полагать, что оптимальное отрезное значение находится в пределах 230-240 PRU [26]. Однако последующие многоцентровые регистры и рандомизированные клинические испытания снизили этот порог до 208 PRU. Весьма показательным в этом отношении является исследование GRAVITAS [27], в котором чувствительность к клопидогрелу была оценена более, чем у 5.000 больных, подвергнутых ЧКВ в связи со стабильной стенокардией, либо ОКС без подъема ST. Критерием высокой ОПТ было первоначально выбрано значение, превышающее 230 PRU. Такая реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом в стандартной дозе ассоциировалась с более частым возникновением ишемических исходов — сосудистой смерти, нефатального ИМ и тромбоза стента. Однако повышение риска не достигло уровня статистической значи-

мости: $OR=1,68$; 95% ДИ=0,76-3,72; $p=0,2$. Выполненный позже пересчет результатов исследования с более низкой отрезной точкой (208 PRU) увеличил предсказательную ценность теста [28]. Снижение суммарного риска ишемических исходов при значениях PRU <208 достигло почти 80% в течение первых 60 дней ($OR=0,18$; 95% ДИ 0,04-0,79; $p=0,02$) и оставалось достоверным на протяжении всех 6 месяцев лечения ($OR=0,43$; 95% ДИ 0,23-0,82; $p=0,01$).

Значимость отрезного значения 208 PRU была подтверждена и в других исследованиях и регистрах, среди которых наиболее крупным на сегодняшний день является ADAPT-DES, 2013г [12], выполненный на базе 11 госпиталей в США и Германии. В регистр было включено 8583 больных, подвергнутых успешной ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, и получавших стандартное лечение клопидогрелом в течение как минимум 1 года. У половины пациентов основанием для выполнения ЧКВ было наличие ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. Тестировались две заранее выбранные отрезные точки — 230 и 208 PRU, при этом значимость последней в отношении прогнозирования тромботических исходов оказалась выше. Риск развития тромбоза стента, рассчитанный с поправкой на пол, возраст, клинические и ангиографические факторы (ОКС, почечная недостаточность, особенности стентирования и т.д.) возрастал в 2,49 раза, а риск развития инфаркта миокарда — в 1,42 раза при уровне OPT >208 PRU. Отрицательная предсказывающая ценность теста в отношении развития тромбоза стента составила 99,8%, чувствительность — 74,4% и специфичность — 57,4%. Интересно, что поиск прогностически значимого уровня OPT методом ROC — анализа показал значения, близкие к указанной отрезной точке — 206 PRU.

Таким образом, оценивая функцию тромбоцитов с помощью теста VerifyNow P2Y₁₂, можно с уверенностью говорить о том, что высокая OPT >208 PRU на фоне антитромбоцитарной терапии является фактором риска ишемических событий и, прежде всего, тромбозов стентов. Данное положение отражено в рекомендациях экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО [15, 16] и рекомендациях рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ [25].

Обнаружение взаимосвязи между высокой реактивностью тромбоцитов и неблагоприятными ишемическими исходами заставляет обсуждать вопрос о возможной модификации антитромбоцитарной терапии исходя из уровня OPT. Возможными вариантами могут быть увеличение дозы клопидогрела, либо его замена на более активный антиагрегант (тикогрелор или прасугрел).

Так, в упомянутом исследовании GRAVITAS [27] больные с высокой OPT (≥ 230 PRU) в течение

12-24 часов после ЧКВ были рандомизированы для лечения разными дозами клопидогрела: стандартной 75 мг/сут, либо увеличенной, предполагавшей повторное насыщение 600 мг с последующим приемом препарата 150 мг в сутки на протяжении 6 месяцев. Выбор удвоенной дозы клопидогрела был во многом обусловлен данными исследования CURRENT OASIS 7 [11], в котором было доказано ее превосходство перед стандартной в отношении профилактики сосудистых событий (главным образом — тромбозов стента) у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ.

В исследовании GRAVITAS увеличение дозы клопидогрела ассоциировалось с существенным снижением уровня OPT — в среднем на 80 PRU. Однако такие положительные фармакодинамические эффекты не сопровождались улучшением клинических исходов, частота которых в сравниваемых группах была абсолютно одинаковой — 2,3%. Возможной причиной “неудачи” исследования было включение относительно легких больных, следствием чего стала невысокая частота неблагоприятных исходов, а также некорректно выбранная “отрезная точка” PRU (см. выше), что не позволило обнаружить преимуществ от интенсификации антитромботического лечения. Необходимо, однако, обратить внимание на выраженную зависимость высокой OPT от множества факторов, включая пол, возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, гипертензию, ОКС и т.д. Важно также, что превышение границы высокой OPT (≥ 230 PRU) сохранялось у 40% больных, несмотря на удвоение дозы клопидогрела. Все это позволило организаторам исследования предположить, что высокая OPT сама по себе является немодифицируемым фактором риска и лишь отражает отягощенность в отношении клинических показателей, традиционно ассоциирующихся с неблагоприятным прогнозом.

Вполне возможно, что удвоения дозы клопидогрела просто недостаточно для преодоления высокой OPT. В первую очередь это касается больных с генетически предопределенной резистентностью к клопидогрелу, обусловленной замедлением его трансформации в системе печеночных цитохромов CYP2C19. Хорошо известно, что носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19* ассоциируется со снижением концентрации активного метаболита клопидогрела в крови и высокой реактивностью тромбоцитов [29]. Фармакогенетические исследования показали, что преодоление пороговых для ишемического риска значений OPT достигается у таких больных при использовании более высоких поддерживающих доз клопидогрела — 225 и даже 300 мг в сутки [30]. При этом достижение целевого уровня OPT возможно лишь при гетерозиготном носительстве аллельных вариантов медленной активности. У гомозиготных носителей подавле-

ние функции тромбоцитов практически отсутствует при приеме клопидогрела даже в таких высоких дозах. Исходя из вышеизложенного, лучшие перспективы для коррекции высокой ОПТ могут быть у новых блокаторов P2Y₁₂, обмен которых не связан с системой CYP 450. В этой связи представляют интерес два других исследования — ARCTIC и TRIGGER-PCI.

В исследовании ARCTIC [31] у 2440 больных с запланированным ЧКВ сравнивались две стратегии антитромбоцитарной терапии — стандартная и “усиленная”, предусматривавшая тестирование функции тромбоцитов перед выполнением ЧКВ и через 2-4 недели после процедуры, и при необходимости снижение ОПТ до целевых значений, используя высокую дозу клопидогрела, либо празугрел. Однако, последний препарат применялся относительно редко, и на момент окончания исследования доля больных, принимающих его в группе усиленного лечения, составила всего 11,9%. Исследование не смогло продемонстрировать преимуществ усиленного подхода перед стандартным как в отношении профилактики ишемических событий (смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в экстренной реваскуляризации) — ОР=1,13; 95% ДИ 0,98-1,29; p=0,10, так и в отношении профилактики кровотечений — ОР=0,90; 95% ДИ 0,46-1,05. Более того, была обнаружена тенденция к более высокой частоте смертельных исходов (2,3% против 1,6%), в основном связанных с развитием ОКС при усилении антитромбоцитарной терапии.

Еще одно исследование — TRIGGER PCI [32], в котором больные, подвергнутые плановой ЧКВ и имевшие высокую ОПТ (>208 PRU), рандомизировались для продолжения терапии клопидогрелом либо его замены на празугрел, также не оправдало надежд и было завершено досрочно из-за очень низкой частоты ишемических исходов в обеих сравниваемых группах.

Таким образом, несмотря на кажущуюся целесообразность усиления антитромбоцитарной терапии у лиц с высокой ОПТ на клопидогреле, достаточной доказательной базы для рутинного осуществления такого подхода пока все же нет. Как уже было отмечено, одним из недостатков обсуждавшихся выше исследований являлась довольно низкая частота сосудистых событий в сравниваемых группах. Поэтому, вполне возможно, что целевую когорту, у которой все же стоит оценивать действие клопидогрела с последующей возможной модификацией лечения, должны составлять достаточно тяжелые больные с высоким потенциальным риском неблагоприятных исходов.

В качестве подтверждения данной гипотезы можно привести результаты систематизированного анализа Agadi et al. [33], объединившего данные 10 проспективных исследований, проведенных

за период с 2008 по 2011гг и включавших, в общей сложности, 4213 больных, подвергнутых ЧКВ. Мета-анализ показал, что персонификация антитромбоцитарной терапии на основании данных ОПТ позволяет снизить риск таких событий, как смерть и тромбоз стента на 62%, и ИМ — на 53%. Справедливо все же заметить, что практически ни одно из исследований, вошедших в метаанализ (включая уже обсуждавшиеся GRAVITAS и TRIGGER-PCI), не смогло по отдельности продемонстрировать достоверного влияния измененной тактики лечения на данные события. Очень важно, что польза от более интенсивной терапии напрямую зависела от риска развития тромбоза стента на стандартной дозе клопидогрела. Оказалось, что интенсификация лечения была полезной лишь при очень высокой частоте определенного тромбоза стента, превышающей 2% в течение первых 30 дней после ЧКВ. Для сравнения отметим, что в большинстве современных, хорошо организованных, исследований, выполненных в т.ч. у больных ОКС, частота развития осложнения за такой же период времени была в полтора — два раза меньше [4, 11, 34].

В 2014г были опубликованы результаты единственного на сегодняшний день одноцентрового регистра, специально организованного для оценки эффективности и безопасности персонифицированного подхода к назначению антитромбоцитарной терапии у наиболее тяжелой категории пациентов (n=741) — подвергнутых инвазивному лечению в связи с ОКС [35]. Все больные исходно получали стандартное лечение клопидогрелом, на фоне которого через 12-36 часов после ЧКВ была определена ОПТ на приборе Multiplate. Лица, имевшие высокую ОПТ в соответствии с отрезной точкой, предложенной для данного прибора, в дальнейшем получали удвоенную дозу клопидогрела, либо празугрел. Особенностью регистра при выборе удвоенной дозы клопидогрела или празугрела было отсутствие рандомизации. Решение о выборе варианта усиленного антитромбоцитарного лечения принималось на основе консилиума семи экспертов. При отсутствии высокой ОПТ продолжалось обычное лечение клопидогрелом. Оказалось, что удвоенная доза клопидогрела не смогла защитить от развития тромботических осложнений. По сравнению с больными, не имевшими нарушения чувствительности к клопидогрелу, суммарный риск смерти, ИМ, тромбоза стента и инсульта в указанной группе повышался более, чем в два раза: ОР=2,27 (1,45-3,55), p<0,0001. Напротив, среди больных, получавших празугрел в связи с высокой ОПТ, частота указанных исходов не отличалась от таковой среди лиц с нормальной чувствительностью к клопидогрелу.

Результаты этого единственного нерандомизированного одноцентрового регистра нельзя восприни-

Таблица 1

Рекомендации рабочей группы экспертов по тромбозам Европейского кардиологического общества о целесообразности исследования функции тромбоцитов у больных ИБС [15, 16]

Клиническая значимость исследования функции тромбоцитов	Уровень доказательств
В повседневной практике больные ОКС среднего и высокого риска, подвергаемые ЧКВ, должны при отсутствии противопоказаний вместо клопидогрела получать ингибитор P2Y ₁₂ рецепторов нового поколения, рутинное исследование ОРТ у них не рекомендуется.	A
Больные стабильной стенокардией после успешного планового ЧКВ должны получать стандартную дозу клопидогрела, рутинное исследование функции тромбоцитов с целью усиления блокады P2Y ₁₂ рецепторов у них не рекомендуется.	B
Несмотря на то, что доказательства скудные, исследование функции тромбоцитов может быть рассмотрено у отдельных больных ОКС, подвергаемых стентированию, получающих клопидогрел, у которых предполагаемая польза от новых P2Y ₁₂ ингибиторов не столь очевидна: 1. больные с эпизодом большого кровотечения в анамнезе или с очень высоким риском кровотечения; 2. больные с низким риском тромботических осложнений (тропонин-негативные без дополнительных ФР) эти пациенты при отсутствии высокой ОРТ к АДФ могут продолжать лечение клопидогрелом.	C
Исследование функции тромбоцитов может обсуждаться в странах, где ограничена доступность тикагрелора и празугрела или имеются жесткие ограничения к их применению с целью выявления больных ОКС с высоким риском тромботических осложнений и высокой ОРТ на клопидогреле. Таких больных целесообразно перевести на тикагрелор/празугрел.	C
Несмотря на недостаточное количество клинических исследований, определение ОРТ к АДФ может обсуждаться у отдельных больных стабильной ИБС для оптимизации ингибирования P2Y ₁₂ рецепторов в случаях: • неожиданного тромботического осложнения (тромбоза стента), возникшего вопреки приверженности к лечению клопидогрелом; • существенно повышенного риска тромбоза стента, связанного с состоянием больного или особенностями коронарного вмешательства (неудовлетворительные результаты ЧКВ, множественное стентирование у больных высокого риска); • когда тромбоз стента может иметь катастрофические последствия (ЧКВ на единственной функционирующей артерии, ЧКВ ствола ЛКА включая бифуркацию).	C
Исследование ОРТ к АДФ не рекомендуется у больных, нуждающихся в длительном лечении антикоагулянтами, т.к. связь ОРТ к АДФ и тромбоза стента установлена для больных, не получающих антикоагулянты. Тройная антитромботическая терапия существенно повышает риск кровотечений.	C

Примечание: Уровень А: доказательства основаны на нескольких рандомизированных исследованиях или метаанализах, Уровень В: доказательства основаны на единственном рандомизированном исследовании или на нерандомизированных исследованиях, Уровень С: доказательства основаны на согласованном мнении экспертов и/или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов, ретроспективных исследованиях, регистрах.

мать как однозначное руководство к действию. Следует отметить, что предложенная авторами тактика идет в разрез с существующими клиническими рекомендациями, в соответствии с которыми при лечении ОКС, вне зависимости от результатов ОРТ к АДФ, следует отдавать предпочтение новым блокаторам P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, а не клопидогрелу [4-6]. В первую очередь, это касается больных умеренного и высокого риска (в частности, имеющих повышение сердечных тропонинов), которых в обследуемом исследовании было почти 90%.

Аналогично, в случае выполнения плановых ЧКВ, рутинная замена клопидогрела на более активное лечение только на основании ОРТ также не может считаться правильной. Напомним, что при таких вмешательствах клопидогрел, применяемый в стандартной дозе, к концу февраля 2015 года остается единственным препаратом выбора [4]. Как уже было отмечено, в условиях низкого риска ишемических событий назначение более активных лекарств не принесет дополнительной пользы, но при этом совершенно естественно увеличит вероятность развития кровотечений.

Наиболее взвешенной представляется позиция экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО, 2014г [15, 16] — таблица 1, в соответствии с которой боль-

ные ОКС среднего и высокого риска при отсутствии противопоказаний должны получать новый блокатор P2Y₁₂, а больные стабильной стенокардией после плановой ЧКВ — стандартную дозу клопидогрела. Еще раз подчеркнем, что рутинная оценка функции тромбоцитов/модификация лечения в этих случаях не рекомендована.

По всей видимости, оценка ОРТ может быть рассмотрена для больных ОКС, подвергаемых имплантации стентов, в случаях, когда достоинства новых блокаторов P2Y₁₂ изучены недостаточно (при предшествующих крупных кровотечениях или высоком риске их развития, а также при относительно низком риске тромботических событий, например, нормальном уровне тропонина и т.п.). Для больных стабильной стенокардией тестирование функции тромбоцитов предлагается рассмотреть при очень высоком риске тромботического события, исходя из особенностей клиники или выполнения процедуры (неудачная, комплексная пластика у больного высокого риска), либо при его возможных катастрофических последствиях (последний оставшийся сосуд, ствол ЛКА, включая бифуркацию). Также предлагается использовать оценку ОРТ при тромбозе стента на фоне приема клопидогрела.

Предполагается, что больные с адекватным подавлением ОРТ в ответ на стандартную дозу клопидогрела могут продолжать проводимое лечение (особенно при высоком риске кровотечений и/или относительно низкой вероятности развития ишемических событий). Напротив, высокая ОРТ может являться основанием для замены клопидогрела на празугрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела при высокой ОРТ менее предпочтительно.

Указанные предложения представляются вполне обоснованными за исключением оценки ОРТ у больных, перенесших тромбоз стента. Развитие тромбоза стента (если он не может быть объяснен техническими проблемами во время ЧКВ) может прямо указывать на неуспех антиагрегантной терапии. Кроме того, хорошо известно, что празугрел и тикагрелор более эффективны, чем клопидогрел в отношении профилактики данного осложнения [36, 37]. Поэтому для обсуждаемой категории больных логичней было бы сразу назначить новый блокатор P2Y₁₂, нежели оценивать чувствительность к клопидогрелу [4].

Предложения по оценке ОРТ и модификации антитромбоцитарного лечения не применимы в отношении больных, нуждающихся в хронической терапии пероральными антикоагулянтами [15, 16]. На сегодняшний день единственным одобренным вариантом трехкомпонентной антитромботической терапии является комбинация антикоагулянта с аспирином и стандартной дозой клопидогрела. Более активное лечение ожидается увеличит риск кровотечений, который и так крайне высок у этих больных. Справедливо также заметить, что добавление антикоагулянта само по себе способно снизить вероятность развития тромбоза стента за счет ингибирования активации тромбоцитов, индуцированной тромбином [34].

Указанные соображения по оценке действия клопидогрела и модификации лечения могут быть так же справедливы и для генетического тестирования. Повторим, что высокая ОРТ на клопидогреле зависит от множества факторов, с том числе — от генетических, связанных с замедлением его печеночной трансформации и снижением концентрации активного метаболита в крови. Так, например, ретроспективное определение фармакогенетики клопидогрела в исследовании GRAVITAS показало, что носительство аллелей медленной активности CYP2C19*2 было напрямую связано с ОРТ, существенно увеличивая шанс высоких агрегационных ответов (≥ 230 PRU): в два раза при гетерозиготном и в девять раз — при гомозиготном генотипе [38]. Другими факторами, определяющими высокую ОРТ, совершенно логично являлись клинические показатели — пол, возраст, наличие сахарного диабета, ОКС и т.д. Нами были получены похожие результаты при анализе когорты

больных, подвергаемых плановым ЧКВ [39]. По данным многофакторного анализа, независимыми предикторами высокой ОРТ оказались: носительство хотя бы одного аллеля CYP2C19*2 (относительный риск высокой ОРТ=6,1), возраст старше 65 лет (ОР=2,1), женский пол (ОР=4,0) и сахарный диабет (ОР=5,3).

По вполне понятным причинам нарушение фармакогенетики клопидогрела ассоциируется со снижением его клинической эффективности. Повышение риска развития неблагоприятных исходов у носителей полиморфизмов низкой активности CYP2C19* было продемонстрировано как у больных ОКС, так и у больных со стабильной стенокардией, получавших данный препарат [24, 40-49]. К настоящему моменту такая зависимость доказана в первую очередь для аллелей CYP2C19*2. Частота гетерозиготного носительства этого полиморфного маркера составляет порядка 25 — 30% у лиц европеоидной расы и 50% — у монголоидов, гомозиготное носительство встречается реже: в 2% и 14% случаев, соответственно [50].

Начиная с 2010г, производитель оригинального клопидогрела и Администрация по пищевым продуктам и лекарственным препаратам (FDA) в США [29, 51] считают необходимым обратить внимание практических врачей на “зависимость эффективности препарата от превращения его в активный метаболит в системе цитохромов P450, наиболее важным из которых является CYP2C19*2”. Одновременно отмечается доступность для использования в клинике как функциональных методов оценки ОРТ (см. выше), так и генетических тест-систем, для определения аллельных вариантов фермента CYP2C19* как наиболее значимого в обмене клопидогрела. Совершенствование лабораторного оборудования и появление прикроватных систем позволяет получить данные фармакогенетического анализа уже в течение трех часов от момента забора крови, что фактически сопоставимо с быстротой оценки ОРТ.

Какому тесту — функциональному или генетическому — отдавать предпочтение, не ясно. Определенным недостатком функциональных тестов является необходимость предварительного (за 6-24 ч) насыщения клопидогрелом. Кроме того, уровень ОРТ, в отличие от результатов генотипирования, подвержен влиянию значительного числа клинических факторов риска.

В любом случае, серьезной доказательной базы для внедрения персонализированного подхода к антиагрегантному лечению в повседневную практику пока нет, а все существующие международные предписания [4, 6, 8] носят весьма осторожный характер (класс рекомендаций Ib). В этой связи недавно опубликованное заключение междисциплинарного совета российских экспертов [52], в котором указыва-

ется на “очевидную необходимость тестирования функции тромбоцитов в клинической практике”, нам представляется не вполне обоснованным и преждевременным.

Следует понимать, что более активное подавление функции тромбоцитов имеет не только положительные, но и отрицательные стороны, а именно — повышение риска кровотечений. Так, в упоминавшемся регистре ADAPT-DES значения ОПТ ниже отрезного порога (208 PRU) ассоциировались с достоверным, на 27% (ОР=0,73 (0,61-0,89), $p=0,002$), увеличением риска развития клинически значимых кровотечений [12]. Возникновение кровотечений практически полностью нивелировало положительный эффект низкой ОПТ в отношении тромбоза стента и ИМ. Не удивительно, что смертность больных в группах, сформированных в зависимости от уровня ОПТ, достоверно не различалась. Это еще раз показывает, что “модификация” высокой ОПТ не всегда является полезной.

На сегодняшний день наиболее актуальным является поиск так называемого “терапевтического окна” ОПТ, в пределах которого может быть достигнут оптимальный баланс между тромбозами и кровотечениями. Верхнюю границу этого окна, определяющую риск тромботических исходов, можно считать, в известной степени, установленной. Как уже говорилось, для прибора VerifyNow P2Y₁₂ она составляет 208 PRU. Для прибора Multiplate она равняется 46 AU (arbitrary aggregation units — условных агрегационных единиц). Наконец, фосфорилирование VASP, ассоциирующееся с высоким ишемическим риском, должно превышать 50%.

Частота геморрагий закономерно нарастает по мере снижения ОПТ как при использовании клопидогрела, так и новых блокаторов P2Y₁₂. Речь идет не только о крупных или требующих обращения за медицинской помощью кровотечениях, но о повторяющихся эпизодах экхимозов при ушибах, кровоточивости из десен или носа во время утреннего туалета, из порезов при бритье и т.п. Такие “надоедливые” кровотечения не имеют большой клинической значимости и, по всей видимости, лишь отражают адекватное подавление функции тромбоцитов [39]. Специально оценивать ОПТ и, тем более, отменять какой-либо из компонентов антиагрегантного лечения в случае их возникновения явно не следует.

Данные о границе ОПТ, ассоциирующейся с увеличением риска серьезных кровотечений, разноречивы. Многие исследования обнаружили значимый рост числа кровотечений при значениях реактивности менее 189-208 PRU и, тем самым, опровергли саму возможность существования “терапевтического окна”. Эксперты рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ предлагают ориентироваться на более низкий пороговый уровень ОПТ — 85 PRU [25]. В любом слу-

чае лечебная тактика в отношении больных с чрезмерно подавленной ОПТ (в отличие от высокой) не определена. По крайней мере, никакой модификации лечения для таких пациентов существующими рекомендациями не предусмотрено.

Вообще, следует понимать, что низкая ОПТ отражает адекватное действие антитромбоцитарного лекарства. Американские и европейские эксперты полагают, что больные ОКС с достаточным снижением ОПТ на клопидогреле не нуждаются в назначении более активных блокаторов P2Y₁₂ [15, 16, 25]. Возможно, это позволит без ущерба для эффективности повысить безопасность лечения и уменьшить его стоимость (особенно при использовании дешевых генерических препаратов клопидогрела), однако данная концепция основана исключительно на здравом смысле и нуждается в соответствующем документальном подтверждении.

На сегодняшний день целесообразность оценки ОПТ для предотвращения геморрагических осложнений продемонстрирована только в отношении больных, подвергаемых крупным операциям. Как правило, блокатор P2Y₁₂ перед такими операциями следует отменять. Срочную операцию предлагается, по возможности, отложить на 1-2 дня. При выполнении плановых вмешательств клопидогрел и тикагрелор отменяют, как минимум, за пять дней, а прасугрел — за семь дней. Однако восстановление функции тромбоцитов может наступать раньше, и в этих случаях задержка с выполнением операции не оправдана. В исследовании TARGET CABG [53] определение ОПТ позволило вдвое сократить средний срок ожидания коронарного шунтирования после отмены клопидогрела без увеличения риска развития кровотечений. Эксперты Американского общества торакальных хирургов [54] считают обоснованным оценивать ОПТ для установления безопасного времени выполнения срочного оперативного вмешательства (в том числе внекардиального) после отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Заключение

Высокую остаточную реактивность тромбоцитов к АДФ можно рассматривать как фактор риска развития ишемических событий (в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стента) после ЧКВ.

Прогностическую значимость высокой ОПТ следует оценивать с учетом времени, прошедшего после ЧКВ, и наличия клинических факторов (ОКС, пожилого возраста, сахарного диабета, хронической болезни почек и т.д.), традиционно определяющих высокий ишемический риск.

Для оценки остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ предлагается использовать один из трех методов: полуавтоматическую агрегатометрию на приборах VerifyNow и Multiplate, а также оценку

фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии.

Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. В связи с этим рутинное тестирование функции тромбоцитов в клинике не рекомендовано.

Оценка ОРТ к АДФ может быть рассмотрена в отношении отдельных категорий больных, получающих клопидогрел (табл. 1), если это способно оказать влияние на дальнейший выбор лечения:

— высокая ОРТ к АДФ может свидетельствовать об ослабленном действии клопидогрела. В случае высокого риска ишемических событий у таких больных при отсутствии противопоказаний предлагается замена клопидогрела на более активные препараты — празугрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно;

— адекватное подавление ОРТ к АДФ предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечения предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.

Фармакодинамика клопидогрела определяется скоростью превращения его в активный метаболит в системе цитохромов P450, наиболее важным из которых является CYP2C19*. Носительство

аллельных вариантов, кодирующих образование фермента с низкой активностью, ассоциируется с уменьшением содержания активного метаболита препарата, меньшим подавлением функции тромбоцитов и более высокой частотой ишемических событий, включая тромбозы стентов. К настоящему моменту такая зависимость доказана, в первую очередь, для аллелей низкой активности CYP2C19*2, частота встречаемости которых в европейской популяции составляет около 20%. Генотип, как и ОРТ, распознаем у постели больного. Рекомендации по фармакогенетическому тестированию и лечебная тактика в отношении больных с генетически обусловленным ослаблением действия клопидогрела аналогичны рекомендациям по тестированию функции тромбоцитов.

Низкая ОРТ на лечении связана с развитием геморрагических осложнений. Однако значимость тестирования функции тромбоцитов в отношении оценки риска кровотечений установлена хуже, чем в отношении риска тромбозов. На сегодняшний день целесообразность оценки ОРТ для предотвращения геморрагических осложнений продемонстрирована только в отношении больных, подвергаемых крупным операциям. У таких больных предлагается оценивать ОРТ для установления безопасного времени выполнения оперативного вмешательства после отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Литература

1. Diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. VNOK Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2007;6 (8), Suppl. 1. Russian (Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8), Приложение 1).
2. National guidelines for the treatment of ACS without persistent ST elevation on ECG. VNOK Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2006; 5(8), Suppl. 1. Russian (Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 5(8), Приложение 1).
3. National recommendations for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. VNOK Guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention, 2009; 8(6), Suppl. 6. Russian (Национальные рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), Приложение 6).
4. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2014 doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2013; 61, 4: e78-140.
6. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology 2014; 64, 24: e139-e228.
7. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal (2012) 33, 2569-619, doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
8. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal (2011) 32, 2999-3054 doi:10.1093/eurheartj/ehs236.
9. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71-86.
10. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Lancet. 2009 May 30; 373(9678): 1849-60.
11. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
12. 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: 614-23.
13. Pettersen AA, Seljeflot I, Abdelnoor M, et al. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial). J Am Heart Assoc 2012; 1: e000703.
14. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. N Engl J Med. 2012 Nov 29; 367(22): 2100-9. doi: 10.1056/NEJMoa1209979.
15. Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal (2014) 35, 209-215 doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
16. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/ehs375.DC1/ehs375supp.pdf>.
17. Antiplatelet Drugs. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHEST 2012; 141(2)(Suppl): e89S-e119S.
18. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. Circulation. 2005 May 24; 111(20): 2560-4.
19. Gurbel PA, Bidlen KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation. 2003 Jun 17; 107(23): 2908-13.
20. 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 Jun 29; 109(25): 3171-5.
21. 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 Nov 7; 48(9):1742-50.

22. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2312-7.
23. 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 Aug; 154(2): 221-31.
24. Komarov AL, Shakhmatova OO, Ilushenko TA, et al. Assessment of risk of cardiovascular events in patients of stable coronary artery disease receiving clopidogrel: platelet function or genetic studies? *Doctor.Ru* 2012; 6: 12-20. Russian (А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А. Илющенко, и др. Оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у больных стабильной ИБС, получающих клопидогрел: функция тромбоцитов или генетические исследования? *Доктор.Ру*. 2012; 6: 12-20).
25. Tantry US, Bonello L, Aradi D, 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.
26. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008;29:992-1000.
27. 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 Mar 16;305(11):1097-105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
28. 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: 1132-7.
29. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020839s048lbl.pdf
30. Mega JL, Hochholzer W, Frelinger AL et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011; 306(20): 2221-8.
31. Collet JP, Cuisset T, Rangé G, et al., for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100-9.
32. 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: 2159-64.
33. Aradi D, Komocsi 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 Sep 1;167(5):2140-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.100.
34. Gibson CM, Chakraborti AK, Mega J, et al. Reduction of Stent Thrombosis in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Rivaroxaban in ATLAS-ACS 2 TIMI 51 *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 286-90.
35. Aradi D, Tornyo A, Pintér T, et al. Optimizing P2Y₁₂ Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1061-70.
36. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15; 357(20): 2001-15.
37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10; 361(11): 1045-57.
38. Price MJ, Murray SS, Angiolillo DJ, et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29; 59(22): 1928-37.
39. Guskova EV, Panchenko EP, Komarov AL, et al. Residual platelet reactivity to ADP and the risk of bleeding in stable CHD patients receiving double antiplatelet therapy for planned percutaneous coronary intervention. *Russ J Cardiol* 2015; 3 (119): 35-42. Russian (Е. В. Гуськова, Е. П. Панченко, А. Л. Комаров, и др. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДП и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрес-
- кожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал* 2015; 3 (119): 35-42).
40. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 354-62.
41. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, et al. Cytochrome P450 2C19 1681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20; 51(20): 1925-34.
42. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, et al. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009 Mar 15; 103(6): 806-11.
43. Sibbing D, Stegheer J, Latz W, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009 Apr; 30(8): 916-22.
44. Collet JP, Hulot JS, Pena A, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009 Jan 24; 373(9660): 309-17.
45. Simon T, Verstruyft C, Mary-Krause M, et al. French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009 Jan 22; 360(4): 363-75.
46. Mega JL, Simon T, Anderson JL, et al. CYP2C19 genetic variants and clinical outcomes with clopidogrel: a collaborative meta-analysis. *Circulation* 2009; 120, 18. Suppl.: 598-9. Abstract 2126
47. 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.
48. Sibbing D, Koch W, Gebhard D, et al. Cytochrome 2C19*17 Allelic Variant, Platelet Aggregation, Bleeding Events, and Stent Thrombosis in Clopidogrel-Treated Patients With Coronary Stent Placement. *Circulation* 2011;121(4):512-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.
49. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE, et al. Factors determining the clinical efficacy of clopidogrel and prognosis in patients with stable ischemic heart disease. *Cardiology*, 2011; 2: 8-18. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. и др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2011; 2: 8-18).
50. Xie, et al. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.
51. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA "Boxed Warning" A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *JACC* 2010; 56, 4, ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert July 20, 2010: 321-41.
52. The role of testing the functional activity of platelets in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion the interdisciplinary Council of Experts of the Russian society of angiologists and vascular surgeons, the Russian scientific society of interventional cardiology, National Association for the fight against stroke, National scientific society of inflammation. *Rational pharmacotherapy in cardiology* 2014;10(6): 679-87. Russian (Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2014;10(6): 679-87).
53. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurementbased strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogreltreated 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.
54. 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.