

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К КЛОПИДОГРЕЛУ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

А.Л. КОМАРОВ

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения РФ, Москва

Обзор посвящен лабораторной оценке действия клопидогрела у ИБС. Приведены результаты основных крупных исследований, продемонстрировавших связь уровня остаточной реактивности тромбоцитов и нарушений фармакогенетики препарата с развитием ишемических осложнений. Рассмотрены предложения международных экспертных организаций по оценке чувствительности к клопидогрелу и возможной модификации антитромбоцитарного лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакогенетика, остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ, антиагрегантная терапия, чрескожные коронарные вмешательства, тромбоз

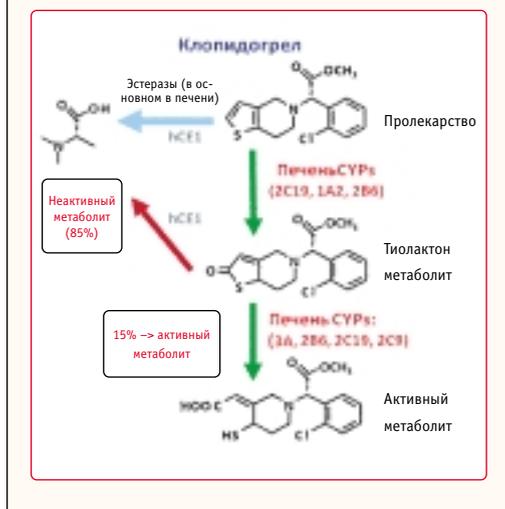
В настоящее время общепризнано, что лечение острых коронарных синдромов (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, а также выполнение чрескожных вмешательств (ЧКВ) на коронарных артериях предусматривает обязательное назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и один из блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) [1–8]. По понятным причинам развитие тромботических осложнений у подобных больных (повторное обострение ОКС, тромбоз после коронарного стентирования и т. п.) может восприниматься как следствие недостаточного ингибирования функции тромбоцитов на фоне проводимого лечения. Соответственно, вполне обоснованными представляются попытки тем или иным образом оценить действие антитромбоцитарных препаратов и модифицировать их назначение на основании полученных данных.

Среди всех пероральных антиагрегантов наибольшую важность представляет оценка эффективности клопидогрела, влияние которого на

тромбоциты из-за сложного метаболизма наименее прогнозируемо. Соответственно, все существующие в настоящее время клинические рекомендации, посвященные исследованию действия антиагрегантов, касаются в первую очередь больных, получающих данный препарат [9–11].

Напомним, что клопидогрел представляет собой пролекарство, превращение которого в активное вещество, блокирующее тромбоцитарный рецептор к АДФ, осуществляется путем двухэтапного окислительного метаболизма в печени при участии нескольких ферментов семейства CYP 450 (*рис. 1*). Снижение скорости образования активного метаболита клопидогрела и соответствующее уменьшение его концентрации в крови ассоциируется с более высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) в ответ на АДФ. В свою очередь, высокая ОРТ является признанным фактором риска развития неблагоприятных ишемических событий. Об этом свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований и регистров, опублико-

РИСУНОК 1. Схема биотрансформации клопидогрела



ванные в течение последних десяти лет [12–15]. Так, по данным наиболее крупного метаанализа [16], объединившего результаты наблюдения за почти 15 000 больными, подвергнутыми ЧКВ, риск развития тромбоза стента увеличивается в 3,27 раза в случае высокой ОРТ на фоне приема клопидогрела.

Отметим, что тестирование функции тромбоцитов имеет ряд существенных ограничений. Так, ранние исследования в этой области были выполнены с использованием метода оптической агрегатометрии, характеризующегося отсутствием системы контроля качества и стандартизации преаналитического этапа, что делало трактовку результатов крайне затруднительной. В последующем на смену оптической агрегатометрии пришли стандартизованные тесты, среди которых ведущими экспертными организациями [9–11] предлагается использовать оценку АТ на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии. К сожалению,

границы порогового уровня ОРТ, превышение которого наилучшим образом определяло бы прогноз в каждом из тестов, до сих пор однозначно не определены. Кроме того, тесты отражают различные патофизиологические аспекты активации и агрегации тромбоцитов и поэтому не являются эквивалентными. Соответственно, достаточно типичной является ситуация, когда по данным одного из тестов больной оказывается «резистентным», а по данным другого, напротив, — «чувствительным» к лечению. Следует также иметь в виду, что уровень ОРТ обнаруживает сильную зависимость от клинических факторов (ОКС, возраст, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и т. д.), традиционно определяющих высокий ишемический риск. Таким образом, ценность ОРТ как самостоятельного предиктора неблагоприятного прогноза требует дальнейшего уточнения.

Известно, что одной из причин недостаточной реакции тромбоцитов на проводимую терапию являются генетические факторы, определяющие фармакокинетику клопидогрела в системе печеночных цитохромов, среди которых наиболее значимым является CYP2C19 (рис. 1). В настоящее время описаны генетические варианты, кодирующие образование фермента CYP2C19 со сниженной функцией. Чаще всего встречаются аллельные варианты CYP2C19*2, распространенность которых составляет около 25–30% у европейцев и 50–60% у азиатов. По результатам одного из метаанализов [17], опубликованного в 2010 г. и объединившего ключевые исследования фармакогенетики клопидогрела у больных ОКС, риск развития тромбоза стента увеличивается в 3,45 раза, а риск смертельного исхода — в 1,79 раза при носительстве хотя бы одного аллеля низкой активности CYP2C19*. В связи с появлением указанных выше сведений агентство FDA в 2010 г. сочло необходимым внести дополнение в инструкцию препарата Плавикс (клопидогрел), касающееся

его фармакогенетики [18]. В обновленной инструкции обращается внимание на сниженную клиническую эффективность препарата, связанную с плохим метаболизмом, и говорится о доступности генетического тестирования для определения статуса CYP2C19.

Резюмируя все изложенное выше, следует констатировать тот факт, что высокая ОРТ на лечении клопидогрелом и/или генетические нарушения его обмена могут в той или иной степени предопределять развитие неблагоприятных ишемических событий и в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стентов после ЧКВ. Несмотря на это, лабораторная оценка чувствительности к клопидогрелу (на основании тестирования ОРТ либо генотипа) не рекомендована для рутинного использования ни одной из ведущих экспертных организаций. Причина заключается главным образом в отсутствии убедительных доказательств тому, что модификация антитромбоцитарной тера-

пии на основании лабораторных данных способна как-либо улучшить клинические исходы. Появление новых блокаторов рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов, а также совершенствование ангиографической техники и активное внедрение стентов нового поколения с низкой тромбогенностью дали основание ряду авторов [16] высказывать достаточно категоричное суждение о том, что оценка чувствительности к клопидогрелу уходит в прошлое и вообще не будет серьезно востребована.

Цель настоящего обзора — оценить область применения и возможные ограничения для лабораторной оценки действия клопидогрела с учетом меняющейся с течением времени стратегии лечения больных коронарной болезнью сердца.

Прежде всего, справедливо отметить существенные успехи в технологии производства коронарных стентов, связанные с совершенствованием как каркаса стента, так и его антипроли-

ГЕНОТИПИРОВАНИЕ МЕТОДОМ REAL-TIME ПЦР

ФАРМАКОГЕНЕТИКА «ВАРФАРИНА» И «КЛОПИДОГРЕЛА»

- + персонализация антикоагулянтной и антиагрегантной терапии
- + снижение рисков побочных эффектов
- + повышение экономической эффективности медицинского учреждения

ГЕНЕТИКА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ И ТРОМБОГЕННЫХ РИСКОВ

- + раннее выявление и профилактика рисков
- + венозных тромбозов
- + ишемического инсульта
- + инфаркта миокарда
- + тромбоза легкого
- + артериальной гипертензии
- + осложнений и невынашивания беременности

«ВАРФАГЕН»: ВЫВОДЫ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Рандомизированное, проспективное исследование под эгидой РКО, ВНОК и НОАТ

- + повышение эффективности и безопасности терапии
- + русскоязычный калькулятор для расчета индивидуальной дозы «Варфарина»

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ В СОТРУДНИЧЕСТВЕ С НАУЧНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ ВЕННО-ТРОМБОЗОВ ВОСЛЕ ЧКВ В 300 ГОСПИТАЛЯХ РОССИИ

ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

Клиника ДНК-Технологии
 Служба клеточной поддержки: 8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 [495] 980-05-55
 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125К, корп. 5, этаж 5 www.dnk-technology.ru mail@dnk-technology.ru

феративного покрытия, итогом чего стало снижение тромбогенности. Так, по данным Шведского регистра коронарной ангиографии и ЧКВ [19], частота тромбоза стентов нового поколения за три года наблюдения составила всего 1,3%, что почти в два раза меньше чем у стентов старых поколений, как голометаллических (2,0%), так и с антипролиферативным покрытием (2,1%). Еще один регистр — MedStar [20], выполненный на базе крупного госпиталя в Вашингтоне и включивший свыше 6 000 больных, подвергнутых преимущественно экстренным ЧКВ, показал, что относительно ранняя отмена ДАТТ (в пределах от < 3 до 12 мес.) не сопровождается увеличением частоты развития тромбозов стентов нового типа, которая в целом была крайне низкой — менее 0,1% в год. В соответствии с обновленными маркировками фирм-производителей, продолжительность «обязательного» назначения двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации новых стентов может ограничиваться тремя или даже одним месяцем в зависимости от типа лекарственного покрытия.

Вместе с тем проблема раннего (в течение ближайших 30 дней после ЧКВ) тромбоза на фоне отмены/неэффективности ДАТТ сохраняет актуальность независимо от типа имплантированного стента. Кроме того, ишемические осложнения у больных, подвергнутых ЧКВ, далеко не всегда относятся к «целевому» сегменту сосуда, а связаны с системным прогрессированием атеротромботического процесса. В первую очередь это актуально для больных, перенесших эпизод ОКС. Очень показательным в этом отношении является исследование PROSPECT [21—22] (в него включили 697 больных ОКС после успешной ЧКВ на симптом-связанном сосуде, которые были подвергнуты дополнительному внутрисосудистому ультразвуковому исследованию всех трех коронарных артерий). У половины больных были обнаружены уязвимые атеро-

склеротические бляшки (фиброатеромы с тонкой капсулой) и у 14% — разрывы и тромбоз бляшек, не связанных с ОКС. По данным трехлетнего наблюдения, повторные коронарные события, документированные ангиографией, были зарегистрированы у 20,4% больных. В половине случаев обострение болезни не было связано с сегментом сосуда, на котором проводилось исходное ЧКВ, а наличие бессимптомных уязвимых бляшек при первой ангиографии увеличивало риск подобных повторных ОКС в 3,8 раза.

Обращаясь к данным обсуждавшегося выше регистра MedStar [20], следует обратить внимание на то, что несмотря на практически полное отсутствие тромбозов стентов нового поколения, суммарная частота всех сердечно-сосудистых осложнений, включая повторные ОКС, достоверно повышалась при сокращении ДАТТ < 12 мес. Польза длительной ДАТТ в отношении профилактики ишемических сосудистых событий была продемонстрирована и во многих крупных рандомизированных исследованиях последних лет, в частности DAPT [23] и PEGASUS [24]. Таким образом, продолжительная ДАТТ, особенно после ОКС, направлена не только на профилактику тромбоза стента, но и на предотвращение прогрессирования атеротромботического процесса в целом. Соответственно, несоблюдение рекомендованной продолжительности ДАТТ, равно как и нарушение действия одного из ее компонентов (клопидогрел), чревато негативными последствиями вне зависимости от типа имплантированного стента и возможно самой стратегии лечения больного — инвазивной либо консервативной.

Возможным ограничением для рутинного тестирования функции тромбоцитов многие считают стабильное течение коронарной болезни и, соответственно, относительно низкий риск неблагоприятных событий, наблюдающийся при выполнении плановых ЧКВ. Как показал по-

следний мета-регрессионный анализ [25], объединивший практически все исследования «интенсификации» антитромбоцитарного лечения на основании ОПТ, польза такого подхода прямо зависела от риска смерти и/или тромбоза стента на стандартной дозе клопидогрела. Исходя из вышеизложенного оценка действия препарата и возможное последующее изменение лечения действительно лишено целесообразности в случае стабильной ИБС. Следует, однако, хорошо понимать, что риск осложнений ЧКВ и их возможная тяжесть определяются не только наличием ОКС, но и другими клиническими факторами риска, а также анатомией коронарного русла (см. шкалу SYNTAX). Особую группу представляют больные со сложной коронарной анатомией или неудовлетворительными результатами ЧКВ, а также больные, у которых тромбоз стента может иметь катастрофические последствия (например, при выполнении ЧКВ ствола левой коронарной артерии). Очень показательным в этом отношении является описанный нами ранее случай развития тромбоза стента на терапии клопидогрелом после выполнения ЧКВ единственной проходимой передней нисходящей артерии у больного, являвшегося гомозиготным носителем аллелей низкой активности CYP2C19*2/*2 [26]. Частота встречаемости такого генотипа в европейской популяции не превышает 2%, в связи с чем рутинное генотипирование мало оправдано с экономической точки зрения. Тем не менее оставлять таких больных без внимания не представляется возможным, особенно в случае сложных клинических ситуаций, описанных выше.

Как уже было отмечено, одним из наиболее серьезных аргументов, направленных против рутинной персонализации антитромбоцитарной терапии, является отсутствие серьезной доказательной базы, свидетельствующей о пользе такого подхода. Так, значимость фармакогенетического тестирования практически не изуча-

лась, а рандомизированные исследования функциональных тестов чувствительности к клопидогрелу (ОПТ) не продемонстрировали улучшения клинических исходов в случае изменения терапии. На сегодняшний день закончено два таких исследования — GRAVITAS [27—28] и ARCTIC [29] (*табл. 1*). Ни в одном из них усиление антитромбоцитарного лечения при высокой ОПТ не смогло привести к уменьшению частоты развития ишемических событий — сосудистой смерти, инфаркта миокарда, тромбоза стента и потребности в экстренной реваскуляризации после ЧКВ. Аналогичные результаты были получены и в крупном регистре RECLOSE-2 ACS [30].

Возможной причиной «неудач» было включение относительно легких больных, следствием чего стала невысокая частота неблагоприятных исходов, а также некорректно выбранная «отрезная точка» PRU, что не позволило обнаружить преимуществ от интенсификации лечения. Вообще, создавалось впечатление, что высокая ОПТ является немодифицируемым фактором риска, воздействовать на который было невозможно. Следует, однако, обратить внимание на то, что во всех трех обсуждаемых испытаниях интенсификация терапии осуществлялась путем удвоения дозы клопидогрела до 150 мг/сут. В более поздних когортных исследованиях и регистрах меньшей мощности (PECS REGISTRY [31], ISAR — HPR [32] и MADONNA [33]) в качестве альтернативного лечения высокой ОПТ стал активно использоваться празугрел, что ассоциировалось с очевидным положительным влиянием на прогноз (*табл. 1*).

Можно предположить, что удвоения дозы клопидогрела (150 мг/сут) оказалось просто недостаточно для преодоления высокой ОПТ. Повторим, что лабораторный ответ на клопидогрел зависит от множества факторов, в т. ч. определяющих фармакогенетику препарата. Так, например, ретроспективное определение фармакогенетики клопидогрела в исследовании

GRAVITAS показало, что носительство аллелей медленной активности *CYP2C19*2* было напрямую связано с ОПТ, существенно увеличивая шанс высоких агрегационных ответов (≥ 230 PRU) — в два раза при гетерозиготном и в девять раз при гомозиготном генотипе [34]. Другими факторами, определяющими высокую ОПТ, 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 [35]. По данным многофакторного анализа независимыми предикторами высокой ОПТ оказались: носительство хотя бы одного аллеля *CYP2C19*2* (относительный риск высокой ОПТ = 6,1), возраст старше 65 лет (ОР = 2,1), женский пол (ОР = 4,0) и сахарный диабет (ОР = 5,3).

Как показали результаты фармакогенетического фрагмента исследования GRAVITAS [34],

адекватное преодоление высокой ОПТ с помощью 150 мг клопидогрела было возможно только у носителей дикого генотипа *CYP2C19** (рис. 2). Влияние удвоенной дозы препарата на динамику ОПТ было существенно меньше при гетерозиготном генотипе и практически полностью отсутствовало при гомозиготном генотипе низкой активности *CYP2C19**. Носительство последнего, в свою очередь, ассоциировалось с увеличением риска сосудистой смерти, ИМ и тромбоза стента на 58% (95% ДИ 1,04–2,41, $p = 0,03$).

Есть основание полагать, что при таком генотипе вообще невозможно добиться подавления ОПТ, используя клопидогрел (по крайней мере, известно о неэффективности поддерживающих доз 225 и даже 300 мг/сут) [36]. Таким образом, результаты обсуждаемых исследований, возможно, следует воспринимать не как основание

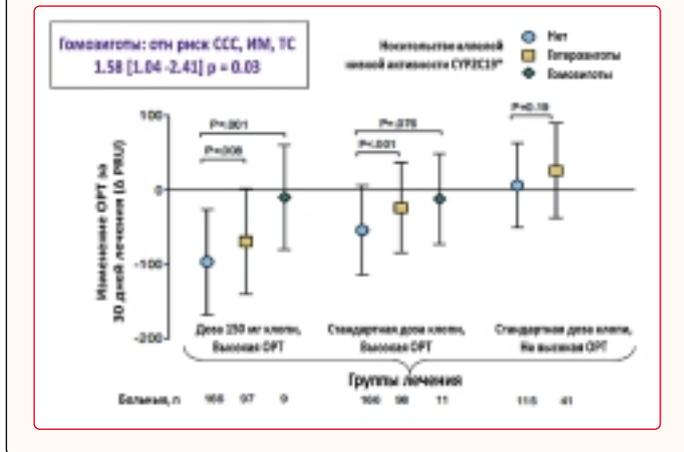
ТАБЛИЦА 1. Модификация антитромбоцитарного лечения на основании данных ОПТ (результаты рандомизированных исследований и регистров)

Испытание/регистр	GRAVITAS [27—28]	ARCTIC [29]	RECLOSE-2 ACS [30]	PECS REGISTRY [31]	ISAR — HPR [32]	MADONNA [33]
Дизайн	РКТ	РКТ	Регистр	Регистр	Когортное исследование	Регистр
Число б-х	2,214	2,440	1789	741	999	798
ОКС	40%	27%	100%	100%	50%	37%
Смертность	0,8%	2%	5%	8,2%	1,2% (30 дней)	1,6% (30 дней)
Вмешательство при высокой ОПТ						
↑ Клопидогрел	100%	80%	100%	58%	15%	45%
Празугрел	–	12%	–	42%	20%	55%
Тест ОПТ	VerifyNow	VerifyNow	Оптический АТ	Multiplate	Multiplate	Multiplate
Сравнение	↑ОПТ : ↑Клопидогрел vs обычное лечение	Модиф. vs обычное лечение	↑ОПТ + ↑Клопидогрел vs норм. ОПТ	↑ОПТ : ↑ Клопидогрел vs празугрел	Модиф. vs обычное лечение	Модиф. vs обычное лечение
Исходы	ССС, ИМ, ТС за 6 мес.	ССС, ИМ, экстр. реваск., НМК за 1 г	ССС, ИМ, экстр. реваск., НМК за 2г	Смерть, ИМ, ТС за 1 г	Смерть, ТС за 30 дней	ТС за 30 дней
Результат	2,3 vs 2,3%	31,1 vs 34,6%	14,6 vs 8,7%	16,5 vs 7,1% $p = 0,0001$	1,2 vs 3,7% $p = 0,009$	0,2 vs 1,9% $p = 0,027$

для отказа от персонализированного лечения, а как руководство для правильного выбора препарата. По мнению экспертов [9–11], при модификации терапии в связи с нарушением действия клопидогрела (высокая ОРТ/носительство аллелей низкой активности CYP2C19*) предпочтительна, при отсутствии противопоказаний, его замена на лекарства с более управляемым метаболизмом — прасутрел или тикагрелор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно (не рекомендуется).

Рекомендации Европейского кардиологического общества по использованию прасутрела или тикагрелора как средств первой линии для лечения ОКС [4, 7, 8] существенно сузили возможный спектр кандидатов для персонализации антитромбоцитарного лечения, ограничив его преимущественно стабильными больными, для которых клопидогрел пока остается единственным ингибитором P2Y₁₂-рецепторов, разрешенным для рутинного назначения.

РИСУНОК 2. Влияние клопидогрела на динамику уровня ОРТ в зависимости от генотипа CYP2C19 (исследование GRAVITAS)



Вместе с тем, не во всех случаях ОКС польза новых блокаторов P2Y₁₂ представляется очевидной. В первую очередь речь идет о больных с эпизодами крупных кровотечений в анамнезе или с очень высоким риском их развития. Так, например, прасутрел нельзя назначать при предшествующем нарушении мозгового кровообращения или транзиторной ишемической атаке. Относительным противопоказанием являются также пожилой возраст ≥ 75 лет и низкая масса тела < 60 кг. Для тикагрелора подобных жестких ограничений нет. Тем не менее нужно все же иметь в виду возможность некоторого увеличения риска развития геморрагического инсульта, частота которого в исследовании PLATO [37] составила 0,2% в группе тикагрелора в сравнении с 0,1% в группе клопидогрела. Кроме того, для тикагрелора характерны специфические побочные эффекты (одышка, брадиаритмии и гиперурикемия), затрудняющие его исполь-

зование. Относительным противопоказанием являются также пожилой возраст ≥ 75 лет и низкая масса тела < 60 кг. Для тикагрелора подобных жестких ограничений нет. Тем не менее нужно все же иметь в виду возможность некоторого увеличения риска развития геморрагического инсульта, частота которого в исследовании PLATO [37] составила 0,2% в группе тикагрелора в сравнении с 0,1% в группе клопидогрела. Кроме того, для тикагрелора характерны специфические побочные эффекты (одышка, брадиаритмии и гиперурикемия), затрудняющие его исполь-

ТАБЛИЦА 2. Частота назначения новых блокаторов P2Y₁₂ в реальной клинической практике (данные регистров)

Регистры ОКС/ЧКВ, год	Страна, число больных	Прасутрел	Тикагрелор
BMC2-PCI, 2012—2014 гг.	США, n = 64 000	20%	8%
SCAAR, 2010—2011 гг.	Швеция, n = 33 235	≈ 10%	–
EYESHOT, 2014 г.	Италия, n = 2 585	9%	5%
ACS Reflective Program, 2014 г.	Канада, n = 3 099	10,3% (ИМnST)	37,5% (ИМnST)
Московский регистр ОКС, 2012 г.	Россия, n = 584	–	4,3%

зование у определенного количества больных. Наиболее распространена одышка, частота которой за год наблюдения в исследовании PLATO составила 13,8%.

Помимо кровотечений и других нежелательных побочных эффектов, препятствием для назначения новых блокаторов P2Y₁₂, связанным с отсутствием доказательной базы, может являться относительно низкий риск ишемических событий. Это относится к больным ОКС без подъема сегмента ST, не имеющим дополнительных факторов риска, в т. ч. повышения уровня тропонина.

Возможно, что для обсуждаемых выше категорий больных с неочевидными преимуществами новых блокаторов P2Y₁₂ вполне достаточным будет назначение стандартной дозы клопидогрела, особенно в случае лабораторного подтверждения адекватной реакции на препарат. Данное положение особенно актуально в связи с появлением дешевых генериков клопидогрела, наличие которых, безусловно, приведет к увеличению приверженности к ДАТТ.

Естественно, что стоимость лекарства является одним из ключевых факторов, определяющих его доступность широкому кругу пациентов. В этой связи считаем необходимым привести данные некоторых регистров о назначении различных блокаторов P2Y₁₂ в реальной клинической практике. На сегодняшний день одним из наиболее крупных многоцентровых регистров является VACS2-PCI (Мичиган, США), объединивший за период 2012–2014 гг. данные о 64 000 больных, подвергнутых ЧКВ, 80% которых были экстренными [38]. В целом частота назначения клопидогрела была существенно выше, чем празутрела и тикагрелора: 72 против 20 и 8% соответственно. Отметим, что в течение трех лет тикагрелор стал использоваться более активно. Однако даже в 2014 г. доля больных, получавших данный препарат, не превышала 20%.

Аналогичные данные были недавно получены и в других странах Западной Европы и Северной Америки — SCAAR [39], EYESHOT [40] и ACS Reflective Program [41]. Ситуация с лечением новыми блокаторами P2Y₁₂ наиболее неблагоприятна в Российской Федерации [42]. Так, по данным московского регистра, частота раннего назначения тикагрелора при ОКС составила всего 4,3%. Таким образом, на сегодняшний день клопидогрел сохраняет позиции наиболее востребованного блокатора рецепторов P2Y₁₂, а относительно ограниченная доступность новых препаратов является очень важным стимулом для персонализации антитромбоцитарного лечения.

К сожалению, в связи с отсутствием адекватной доказательной базы жестких клинических рекомендаций по оценке действия клопидогрела нет, тактика в отношении больных с нарушенной реакцией на это лекарство окончательно не определена, а все экспертные заключения носят достаточно осторожный характер. Последний документ опубликован под эгидой рабочей группы по тромбозам ЕКО, 2014 г. [9, 10] (*табл. 3*).

В соответствии с рекомендациями экспертов, больные 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. Оценка ОРТ к АДФ может быть рассмотрена в отношении отдельных категорий больных, получающих клопидогрел (*табл. 3*), 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

ТАБЛИЦА 3. Роль тестирования функции тромбоцитов у больных, подвергаемых ЧКВ (позиция рабочей группы экспертов по тромбозам ЕКО) [9, 10]

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 P2Y12-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 P2Y12-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 P2Y12- 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 P2Y12-рецепторов в случаях: 1. Неожиданного тромботического осложнения (тромбоза стента), возникшего вопреки приверженности к лечению клопидогрелом. 2. Существенно повышенного риска тромбоза стента, связанного с состоянием больного или особенностями коронарного вмешательства (неудовлетворительные результаты ЧКВ, множественное стентирование у больных высокого риска). 3. 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
<p><i>Примечание. Уровень А: доказательства основаны на нескольких рандомизированных исследованиях или метаанализах.</i> <i>Уровень В: доказательства основаны на единственном рандомизированном исследовании или на нерандомизированных исследованиях.</i> <i>Уровень С: доказательства основаны на согласованном мнении экспертов и/или исследованиях, проведенных на ограниченном количестве пациентов, ретроспективных исследованиях, регистрах.</i></p>	

предлагается замена клопидогрела на более активные препараты — празугрел или тикагредор. Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно.

Адекватное подавление ОПТ к АДФ предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечений предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.

Указанные соображения по оценке действия клопидогрела и модификации лечения на основании ОПТ, по всей видимости, также справедливы и для генетического тестирования. 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 ОПТ, в отличие от результатов генотипирования, подвержен влиянию значительного числа клинических факторов риска. Исследование фармакогенетики по сравнению с ОПТ было более продолжительным и трудоемким, однако совершенствование лабораторного оборудования и появление прикроватных систем позволяют получить данные фармакогенетического анализа уже в течение трех часов от момента забора крови, что фактически сопоставимо с быстротой оценки ОПТ. Таким образом, очевидно, следует ориентироваться на доступность того или иного теста в конкретном лечебном учреждении, трактуя его результаты в соответствии с имеющейся на сегодняшний день доказательной базой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая настоящий обзор, считаем целесообразным еще раз напомнить, что нарушенная чувствительность к клопидогрелу (высокая ОПТ

к АДФ и/или носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19*) может рассматриваться как фактор риска неблагоприятных ишемических событий, в первую очередь — инфарктов миокарда и тромбозов стента после неотложных ЧКВ.

Персонализация антитромбоцитарной терапии, основанная на тестировании действия клопидогрела, не улучшала исходы больных в крупных рандомизированных исследованиях: GRAVITAS [27, 28], ARCTIC [29] и TRIGGER-PCI [43]. Эти исследования имели ряд серьезных ограничений, прежде всего — включение относительно легких больных, следствием чего была довольно низкая частота ишемических исходов. В исследованиях GRAVITAS и ARCTIC «усиленный» подход к лечению осуществлялся за счет удвоения дозы клопидогрела вместо назначения новых блокаторов P2Y₁₂ рецепторов. Кроме того, GRAVITAS характеризовалось «завышенной» (в сравнении с более поздними исследованиями и регистрами) отрезной точкой ОПТ, не позволившей выделить группу наиболее высокого ишемического риска [28]. Нельзя исключить, что оценка функции тромбоцитов или фармакогенетическое тестирование могут оказаться полезными при адекватном отборе больных и альтернативном назначении более активных препаратов при нарушенной чувствительности к клопидогрелу. Однако, существующей в настоящее время доказательной базы недостаточно для того, чтобы рекомендовать такой подход в рутинной практике. В первую очередь это касается стабильных больных, не имеющих ишемических осложнений, кровотечений или высокого риска их развития.

Вместе с тем, полностью игнорировать проблему нарушенной реакции на препарат было бы неправильным. Современные международные рекомендации считают возможной лабораторную оценку действия клопидогрела, если это

способно оказать влияние на дальнейший выбор лечения (табл. 3).

Высокая ОРТ к АДФ и/или носительство аллельных вариантов низкой активности CYP2C19* могут 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/нормальный генотип CYP2C19* предполагает отсутствие нарушений фармакодинамики клопидогрела. При относительно невысоком риске ишемических событий и/или высоком риске кровотечения предлагается продолжить лечение клопидогрелом в стандартной дозировке.



ИСТОЧНИКИ

1. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Руда М.Я. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Приложение 1*, 2007, 6(8): 415–500.
2. Национальные рекомендации по лечению ОКБ без стойкого подъема ST на ЭКГ. Рекомендации ВНОК. Ред. Грацианский Н.А. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Приложение 1*, 2006, 5: 411–440.
3. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика, Приложение 6*, 2009, 8(6).
4. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu278.
5. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *JACC*, 61, 4: 78–140.
6. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 64, Issue 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: 2569–2619 doi:10.1093/eurheartj/ehs215.
8. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
9. 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.
10. 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>.
11. Udaya S Tantry, Laurent Bonello, Daniel Aradi, 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.
12. Stone GW, Witzenbichler 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: 614–623.
13. 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, 7, 48(9): 1742–50.
14. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, Gensini G, Santini A, Paniccia R, Moschi G, Gori A, Abbate R, Antoniucci D. Impact of Platelet Reactivity After Clopidogrel Administration on Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 2312–7.
15. 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.
16. Aradi D, Collet J, Mair J et al. Platelet function testing in acute cardiac care — is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost*, 2015, 113: 221–230.
17. Hulot J, Collet J, Silvain J et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration: A Systematic Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, Jul 6, 56(2): 134–43. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.071.
18. Stockbridge N. FDA Letter of Approval: May 5, 2009, NDA 20-839/S-040. U.S. Food and Drug Administration. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2009/020839_s040ltr.pdf. Accessed April 29, 2010.
19. Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J et al. Stent Thrombosis in New-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With

- STEMI Undergoing Primary PCI A Report From SCAAR. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64: 16–24.
20. Loh JP, Torguson R, Pendyala LK et al. Impact of Early Versus Late Clopidogrel Discontinuation on Stent Thrombosis Following Percutaneous Coronary Intervention With First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1968–1976.
 21. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med*, 2011, 364: 226–35.
 22. Xie Y, Mintz GS, Yang J et al. Clinical Outcome of Nonculprit Plaque Ruptures in Patients With Acute Coronary Syndrome in the PROSPECT Study. *J Am Coll Cardiol Img*, 2014, 7: 397–405.
 23. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. *N Engl J Med*, 2014, 371: 2155–66.
 24. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa1500857.
 25. Aradi D, Komycsi 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.
 26. Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2011, 2: 8–18.
 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: 1132–1137.
 29. Collet JP, Cuisset T, Rang O, et al for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2100–9.
 30. Parodi G, Marcucci R, Valentini R et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *J Am Med Assoc*, 2011, 306: 1215–1223.
 31. Aradi D, Tornyo A, Pinter T et al. Optimizing P2Y-receptor inhibition in acute coronary syndrome patients based on platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*, 2014, Mar 25, 63(11): 1061–70. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.023.
 32. Mayer K, Schulz S, Bernlochner I et al. A comparative cohort study on personalized antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *Thromb Haemost*, 2014, 112: 342–351.
 33. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 2018–2023.
 34. 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.
 35. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Самко А.Н. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДПФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Freel*.
 36. 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): 2221–2228.
 37. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361.
 38. Karve AM, Seth M, Sharma M. Contemporary Use of Ticagrelor in Interventional Practice (from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium). *Am J Cardiol*, 2015, Jun 1 и 115(11): 1502-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.02.049.
 39. Damman P, Varenhorst C, Koul S et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*, 2014, 113: 64e69.
 40. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. <http://acc.sagepub.com/content/early/2014/11/20/2048872614560505>.
 41. S Gandhi, B Zile, M K. Tan. Increased Uptake of Guideline Recommended Oral Antiplatelet Therapy: Insights from the Canadian Acute Coronary Syndrome Reflective. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. doi: 10.1016/j.cjca.2014.09.011.
 42. Эрлих А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Грацианский Н.А., Бузиашвили Ю.И. и все участники московского регистра ОКС. Первые московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре. *Кардиология*, 2013, 12: 4–13.
 43. 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.