

Стойко О.А., Сафиуллина З.М.

Клинические аспекты определения состояния функции тромбоцитов

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Тюмень

Stoiko O.A., Safiullina Z.M.

Clinical aspects of determining the state of platelet function

Резюме

Статья посвящена клиническим аспектам определения состояния функции тромбоцитов в клинической практике. В обзоре приводятся данные последних крупных исследований и регистров, проводимых у пациентов с различными формами ИБС после ЧКВ на фоне двойной антитромбоцитарной терапии. Выявляется проблема существования «терапевтического окна» между ишемическими и геморрагическими осложнениями при терапии антиагрегантами.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, высокая реактивность тромбоцитов (ВОРТ), низкая реактивность тромбоцитов» (НОРТ), геморрагические осложнения, тромботические осложнения

Summary

The article is devoted to clinical aspects of platelet function determination in clinical practice. The review provides recent data of some major research and registers in patients with different forms of ischemic heart disease after PCI during double antiplatelet therapy. The existence of "therapeutic window" problem between ischemic and bleeding complications during antiplatelet therapy is revealed.

Key words: platelet function, platelet aggregation, high residual platelet reactivity (HPR), low platelet reactivity (LPR), risk of bleeding events, thrombotic complications

Введение

По данным ВОЗ сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали наиболее распространенной причиной смертности от неинфекционных заболеваний (НИЗ) во всем мире: на их долю пришлось 17,5 миллиона смертей (46% от всех смертей, вызванных НИЗ). Из них около 7,4 миллиона смертей были вызваны инфарктом [1]. В России ежегодно примерно 1,3 миллиона человек умирают по причинам, связанным с сосудистыми проблемами, что составляет 57% совокупной смертности в стране. Из них, как минимум 300 тысяч становятся жертвами инфаркта миокарда (ИМ). Частота развития ИМ без зубцов Q за последние 10 лет повысилась, теперь его доля составляет почти 50% от всех острых ИМ [2]. По мнению ведущих российских экспертов, основной причиной такой удручающей статистики является недостаточное развитие мер по профилактике ССЗ, направленных на коррекцию факторов риска, предупреждению осложнений после ИМ, а также контролю эффективности проводимого лечения [3].

В 30-х годах прошедшего столетия революционным шагом, определившим перспективы и направления развития медицины на несколько десятилетий, стало выполнение инвазивного исследования сосудов. В 1979 году Gruentzig впервые выполнил процедуру баллонной

ангиопластики (баллонирование пораженного сосуда с последующей установкой стента, что позволяет восстанавливать коронарный кровоток). Этот метод стал основным в лечении острого коронарного синдрома (ОКС). [4].

Атеросклеротический процесс, который стоит в основе патогенеза большинства ССЗ, в том числе при ОКС, многогранен. Особое значение в инициации процесса свертываемости придается возрастанию функциональной активности тромбоцитов. Доказано, что гиперактивность тромбоцитов при атеросклеротически суженных коронарных артериях может приводить к ограничению кровотока и тромбообразованию, и в дальнейшем к развитию ишемии миокарда, а продукты ишемии вызывают активацию тромбоцитов, создавая, таким образом, порочный круг.

Предрасположенность или устойчивость индивида к прогрессированию и развитию осложнений в постинфарктном периоде определяется факторами риска, которые являются в основном лабораторными показателями, отражающими влияние внутренней и внешней среды на возникновение или прогрессирование заболевания (например, показатели креатинина, липидного и углеводного профиля). Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов у больных

с ОКС, в том числе после коронарного стентирования (включая тромбоз стента), вне зависимости от наличия ряда других известных факторов риска [5-8].

К важнейшим клиническим достижениям последних лет следует отнести доказательства целесообразности применения при ОКС двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в течение года в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокаторов P2Y₁₂-рецепторов независимо от стратегии реваскуляризации для предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий [9-13]. Число людей, у которых согласно современным рекомендациям должна использоваться ДАТ, огромно, однако ее эффективность имеет ограничения. Серьезной проблемой остается относительно высокая частота развития повторных ишемических событий.

На сегодняшний день выяснилось, что на фоне приема АСК у некоторых больных развиваются сердечно-сосудистые осложнения, связанные с тромбозом. Это позволило изучить и выделить группу «аспирин - резистентных» пациентов. Причины резистентности разнообразны (прием конкурентных препаратов, заболевания ЖКТ, возраст и т.д.), но основными из них являются генетические [14-17].

Также изучено, что при терапии клопидогрелом важную роль играют две принципиально разные группы факторов, влияющие либо на фармакокинетику, либо на фармакодинамику препарата: клинико-демографические (возраст, индекс массы тела, пол, сахарный диабет, почечная недостаточность, системное воспаление, количество тромбоцитов, гематокрит, уровень фибриногена, ОКС, низкая фракция выброса левого желудочка, курение, неадекватная доза, а также сопутствующая фармакотерапия (ингибиторы протонной помпы, блокаторы кальциевых каналов, статины, производные кумарина, кетоконозол) и генетические [18-21].

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что носительство CYP2C19*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела. Кроме того, отмечалось значительное повышение риска тромбоза стента у носителей одной (ОШ 2,67; 95% ДИ 1,69-4,22; $p < 0,0001$) или двух аллелей (ОШ 3,97; 95% ДИ 1,75-9,02; $p = 0,001$) со сниженной функциональной активностью [22-23].

Носительство же аллельного варианта CYP2C19*17 приводит к усилению биотрансформации и повышению антиагрегантного действия клопидогрела, что потенциально может привести к развитию кровотечений [24].

Появление новых блокаторов P2Y₁₂-рецептора прасутрела и тикагрелора улучшает прогноз после ОКС. Так, в генетическом субанализе исследования PLATO было доказано, что антиагрегантные эффекты у данных препаратов сохранялись вне зависимости от генетической вариабельности [25].

Индивидуальная вариабельность ответа на лечение антиагрегантами сподвигло изучить использование агрегометрии в клинической практике для анализа фармакодинамического эффекта лекарственных средств (определение степени ингибирования тромбоцитов, спо-

соб оценки эффективности), а также для выявления пациентов с недостаточным антиагрегантным эффектом в целях определения прогноза, в том числе при изменении антитромбоцитарной терапии. В мировой практике широко используются несколько способов оценки функции тромбоцитов.

Методы, основанные на регистрации агрегации тромбоцитов: световая трансмиссионная или оптическая агрегометрия. Основана на агрегации тромбоцитов, используется богатая тромбоцитами плазма. Учитывается пиковая агрегация на 5 и 20 микромоль аденозиндифосфата, выполняется в лаборатории. VerifyNow P2Y₁₂ (дословно — подтверди сейчас, немедленная проверка, оценка) - метод основан на измерении агрегации, используется цельная кровь. Осуществляется турбодиметрическое распознавание агрегации тромбоцитов в крови, пропускаемой через картриджи, содержащие комбинацию АДФ с простагландином E₁. Последний добавляется, чтобы изучить действие клопидогрела после активирования именно P2Y₁₂, а не P2Y₁ АДФ рецептора. Выполняется на месте, «прикроватно», автоматизирован. Plateletworks (работа с тромбоцитами) - подсчет отдельных тромбоцитов до и после их активации, используется АДФ. Тест «прикроватный», автоматический, зависит от времени, должен быть выполнен в течение 1 минуты после взятия крови.

Методы, в которых используется имитация движущейся крови, измеряется время до образования тромбоцитарного тромба: IMPACT-R - основан на адгезии тромбоцитов и силах, возникающих при трении движущейся крови, используется цельная кровь. В приборе создается ламинарный поток, по условиям соответствующий кровотоку по артерии. После добавления цельной крови ее белки прилипают к стенке колодца и привлекают тромбоциты, т. е. вызывая их адгезию и последующую агрегацию; PFA-100- (platelet function analyzer) - метод основан на действии на тромбоциты сил, возникающих при трении слоев движущейся крови [26].

В нашей стране чаще используются световая трансмиссионная агрегометрия, импедансная агрегометрия (прибор Multiplate) и метод, основанный на оптической детекции агглютинации тромбоцитов (прибор VerifyNow) [26].

Разработка в последние годы препаратов, влияющих только на P2Y₁₂ рецепторы, привели к тому, что изучение функции тромбоцитов связано, в основном, с антиагрегантами, влияющими на АДФ-зависимые рецепторы, и, в первую очередь, с клопидогрелом. Говоря об оценке тромбоцитарной активности, следует отметить, что термин «резистентность» к любым антиагрегантам уходит в прошлое в связи с тем, что исходное состояние блокированного пути активации (в случае клопидогрела – зависимость от активации рецепторов P2Y₁₂) неизвестно, поэтому трудно судить о том, насколько лекарственное средство повлияло на агрегацию. Для объективной оценки функции тромбоцитов применяется термин «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ) - повышенный относительно известного диапазона уровень ак-

тивности тромбоцитов, который определяется после приема рекомендованной дозы антиагрегантного препарата. Диапазон нормальных значений реактивности тромбоцитов получают при сопоставлении лабораторных данных и проспективных наблюдений за пациентами. Измеряется в единицах PRU.

Многочисленные проспективные исследования, в том числе большие популяционные, показали, что ВОПТ является независимым и сильным предиктором ишемических событий после ЧКВ [27-29, 30-35]. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов на лечении была связана со статистически значимым увеличением случаев нефатального инфаркта миокарда, определенного/вероятного тромбоза стента, или сердечно-сосудистой смертности в четырех независимых метаанализах [36-39]. В регистре ADAPT-DES с участием 8583 пациентов было выявлено, что если ВОПТ больше 208 PRU (на приборе VerifyNow) это являлось независимым предиктором раннего ОП : 3,00, 95% ДИ : 1.39 – 6.49, $p = 0,005$ и годового тромбоза стента (ОП : 2.49, 95% ДИ : 1.43 – 4,31, $p = 0,001$) [40].

Следует отметить, что опасность, связанная с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, была выше у пациентов с ОКК, чем у пациентов, перенесших ЧКВ со стабильной стенокардией [41]. Высокой реактивностью тромбоцитов на АДФ на фоне лечения объясняется почти 60% событий, связанных с тромбозом стента [40]. Благодаря очень низкой частоте тромбозов стентов, наблюдающихся при использовании стентов нового поколения с лекарственным покрытием, положительная прогностическая ценность ВОПТ остается низкой (<10%), с большой долей пациентов, которые имеют толерантность к ВОПТ без возникновения каких-либо неблагоприятных событий [42, 40].

Также в ходе работы над ADAPT-DES выяснилось, что у пациентов принимающих клопидогрел при значении PRU <208 (ОП 0,73; ДИ 0,61–0,89; $p=0,002$) отмечено повышение риска крупных кровотечений по критериям TIMI. В связи с этим появился термин «низкая остаточная реактивность тромбоцитов», под которой понимают чрезмерно сниженную агрегацию, которая может приводить к увеличению риска кровотечений. Таким образом, появление новых, более мощных по сравнению с клопидогрелем, ингибиторов P2Y12 рецепторов прасутрела и тикагрелора, может ассоциироваться с более высоким риском кровотечения [43, 44].

Результатом этих исследований стала разработка концепции «терапевтического окна» по аналогии с лечебным диапазоном международного нормализованного отношения при терапии варфарином [45-47].

Границы «терапевтического окна» для световой агрегометрии при использовании VerifyNow соответствуют 95-208 PRU.

По результатам анализа регистра ADAPT-DES высокую остаточную реактивность тромбоцитов не следует рассматривать в качестве диагностического маркера для тромбоза стента (как, например, тропонин для диагностики инфаркта миокарда), но его следует рассматривать как фактор риска для пациента (подобно наличию диабе-

та или высокого уровня холестерина для инфаркта миокарда) [48].

Важно также знать, что значения реактивности тромбоцитов при лечении клопидогрелем являются не только мерой ответа на лечение, а скорее глобальным интегральным ответом на P2Y12 – ингибиторы, и наличие у пациентов сопутствующих заболеваний выражено влияют на активацию тромбоцитов (например, преклонный возраст, сахарный диабет, почечная недостаточность) [49-51].

Предложены различные модели прогнозирования ВОПТ: так, при наблюдении 1092 пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ наиболее сильными предикторами ВОПТ оказались: возраст >65 лет, сахарный диабет, снижение насосной функции левого желудочка, креатинин сыворотки >1,5 мг/дл и ОКК [52]. Однако в ряде других исследований связь некоторых факторов и ВОПТ ставится под сомнение [53].

По-прежнему обсуждается вопрос о том, является ли ВОПТ маркером высокого риска или модифицируемым фактором риска, который может быть использован для адаптации лечения больных после ЧКВ [54-57]. Теоретически существует несколько вариантов, чтобы интенсифицировать ингибирование тромбоцитов у пациентов с ВОПТ: увеличение дозы аспирина или клопидогрела, переход от клопидогрела к новому поколению ингибиторов P2Y12 – рецепторов или добавление третьего антиагреганта на фоне стандартной терапии.

В настоящее время известны результаты трех крупных клинических исследований с модификацией антиагрегантной терапии по результатам измерения активности тромбоцитов методом VerifyNow: TRIGGER-PCI [58], GRAVITAS [59] и ARCTIC [60], а также данные регистра RE-CLOSE-2 ACS [61]. Одноцентровый регистр RE-CLOSE-2 ACS оценивал клиническое влияние увеличения дозы клопидогрела или переключение на тиклопидин у 1789 пациентов с ОКК и ВОПТ после ЧКВ [61]. Согласно результатам, у пациентов с ВОПТ сохраняется значительно более высокий риск ишемических осложнений, несмотря на регулирование лечения высокими дозами клопидогрела или тиклопидина, по сравнению с пациентами без ВОПТ, включая более высокий риск смертности [61].

GRAVITAS – первое крупномасштабное рандомизированное исследование для изучения клинического воздействия высоких доз клопидогрела (дополнительная нагрузочная доза 600мг и 150мг поддерживающая доза) против стандартных доз клопидогрела у пациентов с НРР, определенным набором VerifyNow P2Y12 [59]. В исследовании у 41% из 5479 пациентов было выявлено ВОПТ через 12-24 ч после ЧКВ при стабильной стенокардии или при ОКК без подъема сегмента ST. Пациенты с ОКК с подъемом сегмента ST не включались в исследование, и только 10 % пациентов имели острый инфаркт миокарда при включении [59]. Первичная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или тромбоз стента в течение 6 месяцев была идентична между группами высоких доз и стандартный доз

клопидогрела (ОР: 1,01 , 95% ДИ: 0.58-1.76 , $p = 0,98$). Количество средних/тяжелых кровотечений по критериям GUSTO также существенно не отличалось, даже было несколько ниже в группе 150 мг клопидогрела [59]. Зависимость от времени в анализе post hoc выявил, что пациенты, имеющие значения PRU <208 на 30 день и через 6 месяцев имели значительное клиническое преимущество в первичной конечной точке, что позволило предположить, что скромный и переменный эффект высоких доз клопидогрела может быть одной из причин негативных результатов, а также что достигнутый уровень реактивности тромбоцитов может быть клинически значимым, когда применяется высокая доза клопидогрела.

В исследовании ARCTIC, которое имело цель определить, превосходит ли основанное на стратегии тестирования VerifyNow терапия антиагрегантами стандартный подход у 2440 пациентов со стабильной стенокардией или ОКС без подъема сегмента ST, подвергнутых ЧКВ [60]. В отличие от исследования GRAVITAS [59], это рандомизированное исследование использовало тестирование функции тромбоцитов на фоне лечения (мониторинг) против стандартной медицинской помощи в соответствии с предпочтениями клинициста без тестирования функции тромбоцитов (стандартный подход). В группе мониторинга выполнялись серийные функциональные тесты тромбоцитов (до имплантации стента и в период поддерживающей фазы терапии) и коррекция лечения с использованием определенного алгоритма лечения [включая высокие дозы клопидогрела, высокие дозы аспирина, и ингибиторы гликопротеиновых рецепторов P2Y₁₂].

Так как прасургель стал доступен после начала исследования, он редко использовался в исследовании в обеих группах. В дополнение к интенсификации лечения, пациенты также переключались обратно с прасургеля на клопидогрел после ЧКВ, если при тестировании отмечалась низкая реактивность тромбоцитов на фоне лечения. Первичная конечная точка: смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт или urgentная реваскуляризация была идентична между группами после 1 года лечения (ОР: 1,13 , 95% ДИ: 0.98-1.29 , $p = 0,10$) [61]. Интересно, что отмечалась тенденция большего количества случаев тромбоза стента, но меньшего количества больших кровотечений в группе мониторинга функции тромбоцитов, что нуждается в дальнейшем исследовании и уточнении. Мета-анализ также сравнивал стандартную дозу клопидогрела с усиленной антиагрегантной терапией у больных с ВОРТ. Хотя анализ включал много небольших исследований и группы интенсификации лечения были весьма неоднородны по включенным когортам (повторные нагрузочные дозы клопидогрела, 150 мг поддерживающая доза клопидогрела, ингибиторы гликопротеиновых рецепторов или прасургель), результаты показали значительное снижение риска определенного / вероятного тромбоза стента и сердечно-сосудистой смертности без значительного увеличения кровотечений в группе интенсифицированной антитромбоцитарной терапии у больных с ВОРТ.

Примечательно, что мета-регрессионный анализ показал существенную связь между риском тромбоза стента и клиническим преимуществом, достигнутым после усиления терапии антиагрегантами, поддерживая концепцию, что не только результаты исследования функции тромбоцитов, но и базовый клинический и процедурный риск тромбоза стента должны быть приняты во внимание при выборе оптимальной стратегии антитромбоцитарной терапии: пациенты с высоким риском тромбоза стента могут иметь больше пользы от интенсификации лечения, чем другие с низким риском тромбоза стента.

Исследование TRIGGER-PCI [58] было остановлено досрочно в связи с низкой частотой развития конечных точек, и поэтому обычно рассматривается как «вспомогательное» в рамках обсуждения дизайна, стратегии лечения и популяции изучаемых больных.

Полученные данные позволили сделать вывод о неэффективности изменения антиагрегантной терапии в зависимости от анализа функции тромбоцитов. Однако отрицательные результаты можно объяснить следующими причинами: только часть больных, включенных в исследование, имели ОКС; стандартная доза клопидогрела удваивалась, что в определенной степени снижало частоту развития ишемических осложнений во всей когорте больных, и принимала прогностическую значимость тестирования. Тем не менее, при приеме двойной дозы препарата у 40% пациентов сохранялась ВОРТ, что указывает на неэффективность 150 мг клопидогрела для обеспечения достаточного антиагрегантного эффекта; у подавляющего числа пациентов, достигших конечной точки, развился ИМ, причем, в основном относящийся к 4а типу ИМ, т.е. «ИМ, связанный с ЧКВ». При этом известно, что антиагрегантная терапия мало влияет на «ИМ, связанный с ЧКВ», который в большей степени связан с дистальной эмболизацией, феноменом «по-геоф», повторными раздуваниями баллона, диссекцией коронарных артерий и т.д.

В апреле 2014 г. был опубликован французский регистр VERIFRENCHY[62], который показал неэффективность применения тестирования функции тромбоцитов. Но нужно учесть, что не все исследуемые в регистре имели ОКС, а в терапии часто применяли ингибиторы P2Y₁₂/P3a-рецепторов гликопротеина до и после ЧКВ в группе ВОРТ (5,0% против 3,7%; $p=0,05$). При этом порог развития ишемических событий оценивался по степени ингибирования (степень снижения базовой АДФ индуцированной агрегации), в то время как более ценным прогностическим показателем является измерение абсолютной остаточной реактивности тромбоцитов, измеряемой в единицах PRU на фоне лечения.

В Венгрии существует опыт определения ВОРТ в повседневной врачебной практике [63]. В одном из лечебных учреждений этой страны был проведен регистр, включавший данные о 741 поступившем больном высокого риска с ОКС, которым было проведено стентирование [63]. Одним из условий было применение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг догоспитально или прием 75 мг/сут как минимум в течение предшествующих 5 суток).

Через 12-36 ч после стентирования определяли функциональную активность тромбоцитов с помощью метода Multiplate с АДФ. При наличии ВОРТ у части больных начинали использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем 10 мг 1 раз в сутки), в то время как у других применяли индивидуально подобранную высокую дозу клопидогрела. Последнее подразумевало дополнительные нагрузочные дозы по 600 мг вплоть до четырех раз до желаемого подавления реактивности тромбоцитов, а затем в зависимости от эффекта второй нагрузочной дозы выбирали поддерживающую суточную дозу генерика клопидогрела в 75 мг (при низкой остаточной реактивности тромбоцитов) или 150 мг (если реактивность тромбоцитов оставалась повышенной). В итоге было выявлено 219 больных с высокой остаточной реактивностью на стандартной дозе клопидогрела через 12-36 ч после стентирования, что составляло 29,5%. У них прасугрел обеспечивал более выраженное подавление реактивности тромбоцитов, чем индивидуально подобранная доза клопидогрела (желаемое подавление функциональной активности отмечалось у 86% больных на поддерживающей дозе прасугрела и только в 51% случаев на поддерживающей дозе клопидогрела, причем эффективность суточных доз 75 и 150 мг существенно не различалась). По сравнению с больными с низкой исходной остаточной реактивностью тромбоцитов сумма случаев смерти, ИМ, тромбоза стента или инсульта через 1 год оказалась существенно выше при использовании высоких доз клопидогрела (ОР 2,27; $p = 0,0001$) и сопоставимой при переходе на прасугрел (ОР 0,90; $p = 0,76$). При многофакторном регрессионном анализе применение высокой дозы клопидогрела, а не прасугрела, было независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ОР 1,9; $p = 0,01$). При этом применение высоких доз клопидогрела ассоциировалось с существенным увеличением риска серьезных кровотечений (ОР 2,09; $p = 0,04$), в то время как переход на прасугрел оказался достаточно безопасным (ОР 0,45; $p = 0,28$). Таким образом, данный регистр подтвердил бесперспективность перехода на более высокие дозы клопидогрела у больных, недостаточно отвечающих на его стандартное применение. В таких ситуациях более целесообразно использовать современные антиагреганты (прасугрел, тикагрелор).

Данные многочисленных проспективных исследований противоречивы. В поисках возможности персонализации проводимой терапии дезагрегантами, одни говорят о том, что определение функциональной активности тромбоцитов помогает выявить больных высокого риска, в то же время, такого рода алгоритмов стратификации риска пока не разработано. Остальные исследователи говорят о нецелесообразности определения функциональной активности тромбоцитов. Нельзя забывать, что увеличение эффективности новых антитромбоцитарных препаратов в отношении сердечно-сосудистых событий достигается ценой большей частоты кровотечений. Чрезвычайно важным остается профилактика геморрагических осложнений. Однако тестирование функциональной активности тромбоцитов дает очень ограниченную про-

гностическую информацию о кровотечениях и их значимость в этом отношении пока не установлена. Некоторые исследования предполагают наличие связи низкой реактивности тромбоцитов и кровотечений [43,44].

Роль определения агрегации тромбоцитов в практике врача до конца не выяснена и остается существенной проблемой в кардиологии. Dr. Cinde L Grines: «мы знаем, что если у вас высокая реактивность тромбоцитов, вам (будет) хуже. Менее ясно, влияют ли на исходы выбор лекарства и его дозы на основании оценки реактивности тромбоцитов».

Рутинное использование определения функции тромбоцитов не рекомендуется. Тем не менее, на сегодняшний день существуют следующие рекомендации специалистов.

Эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014) рекомендуют определение функции тромбоцитов пациентам, получающим ДАТ с высоким риском тромбоза стента: перенесшим тромбоз стента в анамнезе, с множественным стентированием, с поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА), с поражением единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард [64]. Согласно Европейским рекомендациям по реваскуляризации (2014) проведение агрегометрии показано пациентам, получающим ДАТ в следующих случаях: тромбоз стента в анамнезе, высокий риск развития кровотечений, при подозрении на резистентность к компонентам ДАТ или при подозрении на недостаточную комплаентность больного [65]. Междисциплинарный совет российских экспертов считает, что проведение агрегометрии целесообразно в следующих ситуациях: при высоком риске тромбоза стента: повторные ОКС, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента в анамнезе; пациент перенес множественное стентирование; диагностировано поражение ствола ЛКА или поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард. При высоком риске развития кровотечений. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ (включая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу). При подозрении на наличие проблем с приверженностью к лечению. При подготовке к проведению аортокоронарного шунтирования или другого, в том числе внекардиального, оперативного вмешательства. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела – замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или просугрела на клопидогрел, для оценки эффекта отмены препарата [66].

Основная причина, почему тестирование функции тромбоцитов имеет низкий уровень рекомендации (класс IIb) [67] является отсутствие крупномасштабного, позитивного, рандомизированного, контролируемого исследования, которое бы показало улучшение клинических исходов с помощью этих анализов у пациентов, перенесших ЧКВ. Мы считаем, что неудача предыдущих исследований [68-70] показала, что возможные будущие испытания должны:

- быть крупными многоцентровыми исследованиями, которые реально имеют статистическую мощность для оценки ишемических конечных точек;

- должны включать пациентов с высоким риском тромбоза стента (предпочтительно острым инфарктом миокарда);

- должны использовать мощные P2Y₁₂-ингибиторы, такие как прасугрель или тикагрелор вместо высоких доз клопидогрела для интенсификации ингибирования тромбоцитов;

- должны тестировать клиническое значение других наборов для анализов функции тромбоцитов, которые не использовались в предыдущих исследованиях. Исходя из настоящих рекомендаций [67] пациентам с ОКС лучше назначать прасугрель или тикагрелор, поэтому исследование, проводившееся среди пациентов с ОКС с обычными стандартными дозами клопидогрела неэтично и противоречит рекомендациям.

Заключение

Таким образом, будущие исследования, сравнивающие подход с тестированием функции тромбоцитов и стандартный подход, могут иметь дизайн, разработанный в соответствии с принципами “non-inferiority-не уступает” в отношении тромботических событий, и если этот принцип выполняется, возможные выгоды в предотвра-

щения кровотечения и экономической эффективности должны быть дополнительно проанализированы (по аналогии с исследованиями, сравнивающими варфарин и новые пероральные антикоагулянты).

Перспективы экономической эффективности очень важны, потому что баланс затрат, связанных со стоимостью препаратов, с клиническими осложнениями, при учете стоимости тестирования функции тромбоцитов, должны быть четко проанализированы в эпоху, когда клопидогрель стал широко доступен в различных генерических формах.

Еще одним важным направлением для будущих исследований является роль исследования функции тромбоцитов для предотвращения кровотечений. Это особенно важно при применении новых P2Y₁₂-ингибиторов у пациентов с ОКС низкого риска; у пожилых и у больных, которым назначены оба дезагреганта и показан постоянный приём пероральных антикоагулянтов. ■

Стойко О.А., аспирант 2-го года обучения на кафедре кардиологии Тюменского медицинского университета, г Тюмень; Сафиуллина З.М., д.м.н., профессор кафедры кардиологии Тюменского медицинского университета, г Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Стойко Ольга Александровна, sopra_argos@mail.ru

Литература:

1. О.Честнов, Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014, стр.9
2. Российский кардиологический журнал и 5 (97) / 2012: Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Шальнова С.А.1, Коиради А.О. Карпов Ю.А.3, Концевая А.В.1, Деев А.Д.1, Капустина А.В.1, Худяков М.Б., Шляхто Е.В.2, Бойцов С.А.2 по данным Росстата в январе 2010, стр 6).
3. Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Prevention of chronic noninvasive-infectious diseases. Recommendations. Moscow; 2013. Accessed by 06/12/2014. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. М.; 2013.
4. Mehta S.R., Granger C.B., Boden W.E. et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med. May 7, 2009; 360:2165.
5. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction. Thromb Haemost, 2011, 106: 191-202.
6. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. JAMA, 2010, 303: 754-762.
7. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. JACC, 2013, 62: 2261-2273.
8. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J, 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
9. Kei A.A., Florentin M. et. al. Antiplatelet Drugs: What comes next // Clin. Applied Thrombosis/Hemostasis. 2011. Vol.17(1).P.9–26.
10. Levine G.N. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol.58.P.e44–122.
11. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2011. Vol.32.P.2999–3054.
12. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. 2012. Vol. 126. P. e354–e471.
13. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.
14. Larsen SB, Grove EL, Hvas AM, Kristensen SD. Platelet Turnover in Stable Coronary Artery Disease Influence of Thrombopoietin and Low-Grade Inflammation. PLoS One 2014;9(1):e85566.
15. Lordkipanidze M. Platelet Turnover in Atherothrombotic Disease. Current Pharmaceutical Design 2012;18

- (33):5328-43.
16. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P450 Genetic Polymorphisms and the Response to Prasugrel Relationship Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Outcomes. *Circulation* 2009; 119:2553-60.
 17. Morel O, Muller C, Jesel L, et al. Impaired platelet P2Y12 inhibition by thienopyridines in chronic kidney disease: mechanisms, clinical relevance and pharmacological options. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(8):1994-2002.
 18. Frelinger AL, Bhatt DL, Lee RD, et al. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(8):872-9.
 19. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102:719-27.
 20. Voisin S1, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y12 reaction unit (PRU) and inhibition index equivalent for the expression of P2Y12 inhibition by the VerifyNow assay Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost* 2011;106(2):227-9.
 21. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1052-9.
 22. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(12):913-58.
 23. Li-Wan-Po A, Girard T, Farndon P, et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(3):222-30.
 24. Harmsze AM, van Werkum JW, Hackeng CM, et al. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22: 169-75.
 25. *Lancet* 2010; 375: 283-93 Published Online January 14, 2010 DOI:10.1016/S0140- 6736(09)62191-7.
 26. Грацианский Н.А. Анти тромботическая терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения Журнал Атеротромбоз ul (4) 2010, стр 2.
 27. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehili J, Vogt W, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:849-856.
 28. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD; ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382: 614-623.
 29. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-762.
 30. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Gaborit B, Castelli C, Poyet R, Bali L, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. *Am J Cardiol* 2009;104:1078-1082.
 31. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antonucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-1223.
 32. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2420-2425.
 33. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. 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;48:1742-1750.
 34. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, Hernandez-Antolin R, Moreno R, Escaned J, Alfonso F, Banuelos C, Guzman LA, Bass TA, Macaya C, Fernandez-Ortiz A. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1541-1547.
 35. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, Dichiaro J, Suarez TA, Singla A, Tantry US. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008;19:595-604.
 36. Aradi D, Komocsi A, Vorobcsuk A, Rideg O, Tokes-Fuzesi M, Magyarlaki T, Horvath IG, Serebruanu VL. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2010;160:543-551.
 37. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, Gris JC, Laporte S, Fabbro-Peray P, Reny JL, Clopidogrel, Vascular IEM-aSG. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:923-933.
 38. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel nonresponsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010;103:841-848.
 39. Brar SS, ten Berg J, Marcucci R, Price MJ, Valgimigli M, Kim HS, Patti G, Breet NJ, DiSciascio G, Cuisset T, Dangas G. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1945-1954.
 40. Stone GW, Witzencbichler B, Weisz G, Rinaldi MJ, Neumann FJ, Metzger DC, Henry TD, Cox DA, Duffy PL, Mazzaferri E, Gurbel PA, Xu K, Parise H, Kirtane AJ, Brodie BR, Mehran R, Stuckey TD; ADAPT-DES Investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013;382: 614-623.
 41. Kirtane AJ, Rinaldi M, Parise H, Witzencbichler B, Weisz G, Neumann F-J, Metzger D, Henry T, Cox D, Duffy P, Brodie B, Stuckey T, Mazzaferri E, Cristea E, Mehran R, Stone G. Impact of Point-of-Care Platelet Function Testing among Patients with and without Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI with Drug-Eluting Stents: an Adapt-Des Substudy. *J*

- Am Coll Cardiol 2012;59:E291.
- 42- Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA, Working Group on High On-Treatment Platelet R. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:919-933.
 43. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, Maillard L, Rossi P, Collet F, Jouve B, Wittenberg O, Laine M, Michelet P, Bessereau J, Lemesle G, Dignat-George F, Paganelli F, Camoin-Jau L. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:1999-2005.
 44. Cuisset T, Gaborit B, Dubois N, Quilici J, Loosveld M, Beguin S, Loundou AD, Moro PJ, Morange PE, Alessi MC, Dutour A, Bonnet JL. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy. *Int J Cardiol*; doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.214. Published online ahead of print 16 October 2012.
 45. Grosdidier C, Quilici J, Loosveld M, et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications. *Am J Cardiol* 2013;111(7):985-90.
 46. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8(2):250-6.
 47. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, et al. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:317-8.
 48. Dahlen JR, Price MJ, Parise H, Gurbel PA. Evaluating the clinical usefulness of platelet function testing: considerations for the proper application and interpretation of performance measures. *Thromb Haemost* 2012;0:109.
 - 49- Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJ, Bal ET, Deneer VH, Harmsze AM, van der Heyden JA, Rensing BJ, Suttorp MJ, Hackeng CM, ten Berg JM. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-762.
 50. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19681G.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;51:1925-1934.
 51. Price MJ, Nayak KR, Barker CM, Kandzari DE, Teirstein PS. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009;103:1339-1343.
 52. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The residual platelet aggregation after deployment of intracoronary stent (PREDICT) score. *J Thromb Haemost* 2008; 6:54-61.
 53. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
 54. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, Investigators G. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
 55. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.
 56. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-1223.
 57. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, Hazarbasanov D, Trenk D, Sibbing D, Valgimigli M, Bonello L, On behalf of the Tailored Antiplatelet Treatment Study C. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:2140-2148.
 57. Parodi G, Marcucci R, Valenti R, Gori AM, Migliorini A, Giusti B, Buonamici P, Gensini GF, Abbate R, Antoniucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA* 2011;306:1215-1223.
 58. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, Hazarbasanov D, Trenk D, Sibbing D, Valgimigli M, Bonello L, On behalf of the Tailored Antiplatelet Treatment Study C. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;167:2140-2148.
 59. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, Investigators G. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
 - 60 - Price M, Angiolillo D, Teirstein P, Lillie E, Manoukian S, Berger P, Tanguay J-F, Cannon C, Topol E. 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.
 61. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.
 62. Aradi D, Tornyos A, Pintör T et al. Optimizing P2Y12 Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary

- Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel. *JACC*, 2014, 63: 1061-1070.
64. Aradi DI, Storey RF, Komycsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014;35(4):209-15.
65. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014;35(37):2541-619.
66. 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 воспалений, Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(6): 679-87.
67. Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
68. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ, Investigators G. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
69. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Muller U, Richardt G, Jakubowski JA, Neumann FJ. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159-2164.
70. Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrie D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthelemy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-2109.