Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 5–15
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 5–15
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415

Персонификация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее

© М.Б. ХАКИМОВА, А.Л. КОМАРОВ, А.Б. ДОБРОВОЛЬСКИЙ, Е.П. ПАНЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), состоящая из аспирина и ингибитора P2Y12-рецептора тромбоцитов, является золотым стандартом терапии для пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Персонификация терапии в историческом аспекте, основанная на функциональном или генетическом тестировании, позволила рассмотреть индивидуальные схемы лечения, которые могут включать эскалацию или деэскалацию терапии, особенно у пациентов с высоким риском тромботических осложнений (недавний эпизод острого коронарного синдрома). Кроме того, в последние годы в отношении пациентов после ЧКВ, имеющих высокий риск геморрагических осложнений, актуальным становится сокращение длительности ДАТТ под контролем остаточной реактивности тромбоцитов, приводящее к снижению частоты геморрагических исходов. В статье отражена эволюция подходов к персонификации терапии и позиции международных экспертов.

Ключевые слова: *остаточная реактивность тромбоцитов, чрескожное коронарное вмешательство, фармакогенетическое тестирование, острый коронарный синдром, кровотечения, антиагрегантная терапия, ишемическая болезнь сердца, тромбозы, микроРНК.*

Информация об авторах:
Хакимова М.Б. — https://orcid.org/0000-0001-5404-7216
Комаров А.Л. — https://orcid.org/0000-0001-9141-103X
Добровольский А.Б. — https://orcid.org/0000-0001-5397-6857
Панченко Е.П. — https://orcid.org/0000-0002-1174-2574
Автор, ответственный за переписку: Хакимова М.Б. — e-mail: mariakhakimova.fbmmsu@gmail.com

Как цитировать:
Хакимова М.Б., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., Панченко Е.П. Персонификация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее. *Кардиологический вестник.* 2022;17(4):5–15.
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415

Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future

© M.B. KHAKIMOVA, A.L. KOMAROV, A.B. DOBROVOLSKIY, E.P. PANCHENKO

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Dual-antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and P2Y12-receptor inhibitor is a standard treatment for patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). History of personalized antiplatelet therapy based on platelet function testing or genetic testing allows choosing individual treatment schemes involving escalation and de-escalation especially in patients with high risk of thrombotic events (recent acute coronary syndrome). In recent years, short-term DAPT under control of residual platelet reactivity has become important after PCI in patients with high risk of hemorrhagic complications. This approach reduces the incidence of hemorrhagic events. The authors present evolution of approaches to personalized therapy and position of international experts.

Keywords: *platelet reactivity, percutaneous coronary intervention, genetic testing, acute coronary syndrome, bleeding events, antiplatelet therapy, coronary artery disease, thrombotic events, micro-RNA.*

Information about the authors:
Khakimova M.B. — https://orcid.org/0000-0001-5404-7216
Komarov A.L. — https://orcid.org/0000-0001-9141-103X
Dobrovolskiy A.B. — https://orcid.org/0000-0001-5397-6857
Panchenko E.P. — https://orcid.org/0000-0002-1174-2574
Corresponding author: Khakimova M.B. — e-mail: mariakhakimova.fbmmsu@gmail.com

To cite this article:
Khakimova MB, Komarov, AL, Dobrovolskiy AB, Panchenko EP. Personalized antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: past, present and future. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):5–15. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2022170415

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая аспирин и один из блокаторов *P2Y12*-рецепторов тромбоцитов, является неотъемлемым компонентом лечения больных с различными проявлениями ишемической болезни сердца (ИБС). Как известно, основаниями для назначения ДАТТ становятся эпизоды острого коронарного синдрома (ОКС), а также неотложные и плановые чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). В последние годы также рассматривается возможность использования ДАТТ вне указанных показаний — для длительной профилактики атеротромботических осложнений у больных с сопутствующими факторами риска (многососудистым поражением с вовлечением периферических бассейнов, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, повторными ОКС, предшествующей комплексной процедурой коронарного стентирования и т. д.).

Первым препаратом из группы блокаторов *P2Y12*-рецепторов тромбоцитов, послужившим основой для внедрения ДАТТ в широкую клиническую практику, явился клопидогрел. Одновременно с началом клинического использования клопидогрела были предприняты попытки оценки действия данного препарата в лабораторных условиях *in vitro*. Практически сразу стала очевидной значительная индивидуальная вариабельность лабораторного ответа на лекарство. Среди всех лабораторных тестов золотым стандартом в то время считалась оптическая агрегатометрия (АТ), суть которой заключалась в регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы при добавлении к ней индукторов агрегации (применительно к клопидогрелу и другим препаратам данной группы использовали аденозиндифосфат (АДФ), активирующий пуриновые рецепторы тромбоцитов). Метод имеет ряд недостатков, связанных с длительностью и трудоемкостью преаналитического этапа, а также с использованием широкого диапазона индукторов и их концентраций, что значительно затрудняет стандартизацию теста. Тем не менее возможностей метода оказалось достаточно для установления достоверной связи между величиной агрегационных ответов на фоне лечения (так называемой остаточной реактивностью тромбоцитов — ОРТ) и прогноз-определяющими негативными исходами (тромбозами и кровотечениями) [1]. В обсуждаемый период времени в первую очередь обращали внимание на тромботические осложнения (ТО), риск которых возрастал по мере увеличения ОРТ.

Расшифровка обмена клопидогрела способствовала лучшему пониманию механизмов формирования лабораторной и клинической резистентности к терапии. Напомним, что препарат является пролекарством и требует двухэтапного окисления системой цитохрома Р450 (CYP) в печени для образования активного соединения — тиолового метаболита, который необратимо ингибирует P2Y12 рецептор к АДФ на мембране тромбоцитов. Носительство полиморфных аллелей гена CYP2C19*2 и *3, кодирующих образование фермента со сниженной функцией, оказалось связанным с увеличением риска ТО прежде всего у больных, подвергаемых неотложным коронарным вмешательствам.

Так, в 2010 г. метаанализ J. Mega и соавт. [2], включивший почти 10 тыс. больных, подвергнутых ЧКВ (в половине случаев в связи с ОКС), продемонстрировал связь носительства вариантов гена CYP2C19*2 и *3 с развитием ТО. В это же время D. Sibbing и соавт. установили взаимосвязь указанных генетических полиморфизмов с развитием тромботических исходов у пациентов со стабильной ИБС, подвергнутых плановым ЧКВ [3]. При построении многофакторной модели Кокса носительство аллеля CYP2C19*2 было независимым предиктором развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение первых 30 дней после проведения вмешательства (ОШ 3,86, 95% ДИ 1,47—10,14; p=0,006). В 2009 г. накопленные данные послужили основанием для внесения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов дополнений в инструкцию к препарату сведений, указывающих на зависимость антиагрегантного действия клопидогрела от генотипа изофермента CYP2C19. Допускалась возможность как фармакогенетического, так и «функционального» (ОРТ) тестирования для оценки действия препарата. Также указывалось, что у больных, идентифицированных как «плохие метаболизаторы» клопидогрела, целесообразно использовать альтернативные режимы его дозирования либо применять препараты, действие которых является более стабильным и предсказуемым (прасугрел или тикагрелор) [4].

В обсуждавшихся выше фармакогенетических исследованиях использовали традиционные методы генетического анализа, ограничениями которых являлись инвазивное получение материала (забор венозной крови), дополнительная стадия электрофореза ДНК и отсроченное получение результата. Все это не позволяло врачам быстро модифицировать антитромбоцитарную терапию, делая генотипирование малоприменимым в наиболее важных ситуациях — при раннем лечении ОКС.

Закономерной эволюцией фармакогенетических методов являлась разработка анализаторов для быстрого получения результатов, которые обладают рядом преимуществ: неинвазивный забор биологического материала (соскоб эпителия ротовой полости), отсутствие стадии электрофореза, менее строгие требования к организации лаборатории и автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Доступные в настоящее время приборы (Spartan RX, StepOnePlus, ST Q3) проводят полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени.

Оба метода генетического анализа основаны на проведении ПЦР, начальные этапы которой не отличаются друг от друга (плавление ДНК, отжиг праймеров, достраивание цепей с последующей амплификацией). Однако количество образовавшейся ДНК в ПЦР в реальном времени оценивается в каждом цикле амплификации по величине флуоресценции зондов, что обеспечивает возможность получить результат анализа в течение 1—2 ч от забора материала. Разработка автоматизированных методов позволила использовать генотипирование не только в плановых, но и в неотложных клинических ситуациях, например, для решения вопроса о выборе антиагреганта у пациентов с ОКС.

В 2012 г. было опубликовано первое рандомизированное фармакогенетическое исследование RAPID-GENE, использовавшее «быстрый» полуавтоматический анализатор Spartan RX [5]. Включено 200 пациентов со стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST, которым показано проведение ЧКВ со стентированием. Больные стабильной ИБС или ОКС без подъема сегмента ST с показаниями на проведение ЧКВ со стентированием были рандомизированы в две группы — контрольную, получавшую стандартную терапию клопидогрелом (n=96), и группу генотипирования (n=91), в которой носителям аллеля CYP2C19*2 проводилась смена клопидогрела на прасугрел в дозе 10 мг непосредственно после проведения ЧКВ. На 7-й день лечения у всех больных фармакогенетической группы было достигнуто адекватное подавление функции тромбоцитов, в то время как у 7 из 23 носителей аллеля CYP2C19*2 контрольной группы отмечалась высокая ОРТ (PRU > 234). Таким образом, исследование RAPID GENE продемонстрировало потенциальную возможность выбора антиагреганта на основании генотипирования. Однако объем этого пилотного проекта оказался недостаточным для оценки влияния модификации лечения на клинические исходы — тромбозы и кровотечения, частота которых была низкой в обеих группах больных.

К сожалению, использование быстрых генетических анализаторов в повседневной клинической практике было весьма ограничено, что объяснялось их относительно высокой стоимостью и отсутствием соответствующего оборудования в большинстве лечебных учреждений. Кроме того, в существующем виде определение фармакогенетики клопидогрела (полиморфные аллели единственного фермента CYP2C19*) не могло объяснить всех проблем, связанных с резистентностью к данному препарату. Так, например, в упомянутом исследовании RAPID GENE у 13% пациентов с «диким» генотипом отмечалось недостаточное подавление ОРТ. Известно, что ответ на препарат зависит от множества клинических факторов, среди которых наиболее значимыми являются сахарный диабет, распространенный атеротромботический процесс, недавние тромботические эпизоды и т.д. Следует также учитывать сопутствующий прием других лекарств (в первую очередь, некоторых ингибиторов протонной помпы), имеющих общие с клопидогрелом пути метаболизма [6]. Кроме того, до сих пор не находит объяснения факт относительно низкой частоты ТО на фоне лечения клопидогрелом у лиц азиатской расы, характеризующихся весьма высокой распространенностью носительства аллелей низкой активности CYP2C19 (так называемый Восточно-Азиатский парадокс) [7].

Это определило заинтересованность исследователей в создании «функциональных» экспресс-тестов, которые в идеале должны отражать именно ингибирование активности тромбоцитов, а не тот или иной аспект обмена антиагреганта. Основное внимание уделялось снижению трудоемкости методики для обеспечения возможности быстрого получения результата и стандартизации тестов, позволяющей установить «отрезные значения» целевого диапазона ОРТ, которых следовало добиваться на фоне приема антиагрегантов.

В **таблице** представлена сравнительная характеристика тестов, использовавшихся в крупных рандомизированных исследованиях и регистрах. Согласно мнению международных экспертов в рутинной клинической практике предпочтительны 2 метода: Multiplate Analyzer и VerifyNow P2Y12, имеющих предсказуемый стандартизованный целевой диапазон отрезных значений.

Эпоха персонифицированного подхода к терапии блокаторами P2Y12 рецепторов тромбоцитов началась именно с функционального тестирования. Первым крупным исследованием, результаты которого были опубликованы еще в 2011 г., стало исследование GRAVITAS (n=2214), в котором терапию клопидогрелом модифицировали, исходя из показателей ОРТ. Прогностически неблагоприятным значением считали PRU ⩾230. При получении такого результата дизайн исследования предусматривал увеличение дозы клопидогрела до 150 мг у половины больных. Первичной конечной точкой эффективности была сумма таких событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин (ССС), нефатальный ИМ, тромбоз стента за 6 месяцев наблюдения [8].

Характеристика тестов оценки функции тромбоцитов
Characteristics of platelet function assessment tests

Метод измерения ОРТ	Характеристика метода	«Терапевтическое окно» ОРТ	Исследования, в которых использовали данную методику
VerifyNow P2Y12	Измерение светопропускания при связывании тромбоцитов, активированных АДФ, с микрочастицами, покрытыми фибриногеном. Результат представляется в условных единицах (у.е.) реактивности (PRU)	85—208 PRU	GRAVITAS [8], ARCTIC [9], TRIGGER-PCI [10], ANTARCTIC [11]
Multiplate Analyzer	Полуавтоматический импедансный агрегометр, имеющий 6 каналов для проведения основных тестов на агрегацию тромбоцитов. Результат в условных единицах (U)	18—46 U	TROPICAL-ACS [12], MADONNA [13], ISAR-HPR [14], PECS [15]
VASP	Фосфопротеин, стимулирующий вазодилатацию, степень фосфорилирования которого прямо зависит от активности рецептора P2Y12. Результат выражен в индексе реактивности (PRI) в процентах	16—50% PRI	L. Bonello и соавт. [16], X. Wang и соавт. [17], TRITON-TIMI 38 [18]
TEG platelet mapping	Тромбоэластография с картированием тромбоцитов оценивает влияние добавления арахидоновой кислоты и/или АДФ на изменение эластичности сгустка в процессе свертывания цельной крови. Результат выражен в максимально зарегистрированной амплитуде в мм	31—47 мм	CREATIVE [19]

Группа пациентов с недостаточным подавлением ОРТ характеризовалась высокой частотой ТО. Увеличение дозы клопидогрела до 150 мг привело к снижению показателей ОРТ, однако не повлияло на клинические исходы. Ретроспективный анализ GRAVITAS продемонстрировал увеличение риска ТО, начиная с более низких отрезных значений ОРТ ⩾208 PRU. Модификация терапии у таких больных по понятным причинам не проводилась. Таким образом, вопреки ожиданиям исследование GRAVITAS не дало каких-либо серьезных оснований для модификации дозы клопидогрела, исходя из данных ОРТ.

В исследовании ARCTIC (2012 г.) также модифицировали назначение блокаторов P2Y12 на основании показателей ОРТ, установив прогностически неблагоприятное отрезное значение ⩾235 PRU. Были включены 2440 пациентов со стабильной ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО), у которых ОРТ определяли перед ЧКВ, а затем спустя 14—30 дней. При ОРТ выше отрезного значения проводилось в/в введение антиагрегантов во время ЧКВ с последующим назначением удвоенной дозы клопидогрела или 10 мг прасугрела. Аналогичным образом могли увеличивать дозу клопидогрела или переходить на прасугрел через 2—4 нед после ЧКВ [9].

Период наблюдения составил 1 год. Достоверных различий между группами по сумме таких событий, как смерть от любых причин, ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт (ИИ) или потребность в экстренной реваскуляризации, получено не было (34,6% в группе персонифицированного лечения против 31,1% в группе стандартной терапии клопидогрелом). Крупные кровотечения не были зарегистрированы, а суммарная частота всех случаев кровотечений составляла ⩽5%. Таким образом, модификация терапии на основании ОРТ у пациентов со стабильной ИБС и высоким риском ССО не увенчалась успехом. Возможно, это было связано с неоптимально выбранным отрезным значением ОРТ (как и в исследовании GRAVITAS), а также с использовавшимся способом интенсификации лечения. Так, при выписке из стационара почти половина больных в группе персонифицированной терапии получала 150 мг клопидогрела и только 9,3% — прасугрел.

Практически одновременно с ARCTIC было опубликовано еще одно исследование — TRIGGER-PCI. Предполагалось, что оно позволит ответить на вопрос, могут ли быть улучшены исходы у пациентов с высокой ОРТ ⩾208 PRU при замене клопидогрела на более активный ингибитор (прасугрел 10 мг). Измерение ОРТ проводили на фоне стандартного лечения клопидогрелом спустя двое суток от момента плановой неосложненной процедуры установки стента с лекарственным покрытием в коронарную артерию. Оценивали как клинические исходы (комбинированную частоту ССС, ИМ за 6 месяцев наблюдения и кровотечения, не связанные с проведением аортокоронарного шунтирования — АКШ), так и фармакодинамический эффект от терапии (измерение ОРТ через 90 дней от включения в исследование) [10].

Прасугрел продемонстрировал значительное снижение показателей ОРТ как на 90-й день, так и спустя 6 месяцев наблюдения, в то время как у 70% пациентов, находящихся на терапии клопидогрелом, показатели ОРТ оставались выше отрезного значения весь период наблюдения. Частота неблагоприятных событий оказалась очень низкой во всех группах, что не позволило сделать какие-либо выводы о преимуществе того или иного подхода к лечению, и исследование было преждевременно остановлено «в связи с бесперспективностью» после того, как период наблюдения завершили всего 273 человека.

Наконец, в 2016 г. было опубликовано исследование ANTARCTIC, организаторы которого постарались учесть возможные недостатки предыдущих испытаний. В частности, включали больных заведомо высокого риска (лица старше 75 лет, подвергаемые исключительно неотложным ЧКВ), а при оценке ОРТ использовали «новые» значения терапевтического диапазона, соответствующие современным экспертным рекомендациям (85 ⩽ PRU ⩽ 208). Участникам исследования проводилось измерение ОРТ на фоне исходной терапии прасугрелом в дозе 5 мг, поскольку именно такой режим дозирования был указан в рекомендациях по назначению препарата применительно к больным данной возрастной категории. Измерение ОРТ проводили дважды: через 14 и 28 дней от момента начала терапии. Исследование предусматривало увеличение дозы прасугрела до 10 мг при высоком значении ОРТ или переход на менее активный клопидогрел 75 мг при получении результата ниже целевого диапазона. Суммарно смена терапии была проведена у 45% пациентов, при этом ни один из компонентов, определяющих чистую выгоду от лечения (кровотечения BARC 2—5, сосудистая смерть, ИМ, инсульт, тромбоз стента, потребность в срочной реваскуляризации) не различался между группами за год наблюдения [11].

Таким образом, ни одно из обсуждавшихся выше рандомизированных исследований середины прошлого десятилетия не смогло по тем или иным причинам продемонстрировать клиническую пользу от модификации антитромбоцитарной терапии, основанной на контроле ОРТ. Комментируя эти данные на конгрессе ЕКО в 2016 г., один из видных экспертов в области антитромботической терапии Dr. G. Montalescot высказал мнение об «отсутствии дальнейших перспектив улучшения прогноза путем модификации лечения (ОРТ) у любых категорий больных» [20].

Некоторые регистры, датируемые тем же периодом времени, показали, что подобная тактика все же может иметь право на существование. Один из первых таких регистров (MADONNA, *n*=798) был опубликован в 2013 г. В него включались больные, подвергаемые как экстренным, так и плановым ЧКВ и получавшие исходную терапию клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Контроль ОРТ осуществлялся с помощью анализатора Multiplate с отрезным значением ⩾50 условных единиц агрегации, рассматривавшемся в качестве основания для смены лечения, заключавшейся в дополнительном назначении нагрузочных доз клопидогрела (по 600 мг до 3—4 дней подряд) либо в переходе на прасугрел. Когорта больных, в отношении которых был реализован такой подход, характеризовалась более низкой частотой ТО в течение ближайших 30 дней: 0,2 против 1,9% в когорте, получавшей стандартное лечение. Также показано, что начальный переход на прасугрел позволял добиться более быстрого достижения целевых значений ОРТ в сравнении с повторными приемами нагрузочных доз клопидогрела [13].

Обсуждая еще один регистр, — ISAR-HPR 2014 г. (*n*=999), — следует обратить внимание прежде всего на тяжесть включенных пациентов. Так, в регистр были включены 327 пациентов с ОКС (32,7% от общего числа участников), 253 перенесли в прошлом ИМ (около $^1/_4$ всех пациентов), а у 123 ранее выполнялось АКШ (12,3%). Как и в регистре MADONNA, больным могли модифицировать исходное

лечение клопидогрелом на основании данных ОРТ (анализатор Multiplate). В итоге смена терапии осуществлена у 200 пациентов: 115 получили прасугрел, а 85 — дополнительные нагрузочные дозы клопидогрела. Период наблюдения составил 30 дней, в течение которых суммарный риск развития таких событий, как тромбоз стента (вероятный и подтвержденный) и ССС, оказался существенно ниже в группе «модифицированной» терапии по сравнению со стандартной — ОШ 0,32, (ДИ 0,13—0,79, p=0,009). В основном преимущество от модификации терапии получили пациенты с исходно высоким риском ССО и наличием ОКС [14].

Существует ли оптимальный способ «преодоления» резистентности к клопидогрелу? Ответ на этот вопрос попытались дать в регистре PECS (741 больной, подвергнутый неотложным ЧКВ, среди которых около 30% характеризовались высокими исходными значениями ОРТ). В этом одноцентровом регистре сравнили частоту ТО (тромбоз стента, ССС, ИМ, ИИ) в зависимости выбранного режима коррекции высокой ОРТ: увеличения дозы клопидогрела либо переходе на прасугрел. Назначение прасугрела ожидаемо приводило к более сильному подавлению ОРТ в сравнении с использованием удвоенной дозы клопидогрела. Суммарная частота ТО (тромбоз стента, ССС, ИМ, ИИ) за 1 год наблюдения в сравниваемых группах составила 9,9 против 22,7%; p<0,03. Интересно, что крупных и клинически значимых кровотечений (BARC 3—5) было больше при использовании 150 мг клопидогрела в сравнении с прасугрелом: 9,4 против 4,9% [15].

Таким образом, результаты наиболее известных исследований и регистров середины прошлого десятилетия, изучавших целесообразность лабораторного тестирования (ОРТ или фармакогенетика) у больных, получавших клопидогрел, оказались весьма разноречивыми. Тем не менее на момент завершения этих исследований стало ясно, что обсуждаемая проблема резистентности к клопидогрелу имеет наибольшее значение у больных, имеющих высокий риск коронарных осложнений (прежде всего, ОКС, включая случаи инвазивного лечения). Также имелись все основания утверждать, что «преодоление» резистентности могло быть достигнуто не с помощью модификации дозы клопидогрела, а используя новые блокаторы P2Y12 (прасугрел или тикагрелор), имеющие предсказуемый обмен и характеризующиеся заведомо более сильным антитромбоцитарным действием.

Рутинное назначение двух последних препаратов вместо клопидогрела в большинстве ситуаций, связанных с высоким коронарным риском, свели к минимуму потребность в функциональном или фармакогенетическом тестировании. Относительная трудоемкость и дороговизна обсуждавшихся выше лабораторных методик также не способствовали их внедрению в рутинную клиническую практику. Логично, что и в клинических рекомендациях конца прошлого десятилетия модификации антиагрегантной терапии под лабораторным контролем отводилось весьма скромное место.

Единственная категория больных, у которых, по общему мнению, могло бы быть оправдано определение ОРТ, включала лиц, находящихся на терапии блокатором P2Y12 и имеющих потребность в выполнении операций с высоким риском кровотечений. Как известно, выполнение таких операций (в том числе коронарного шунтирования) требует предварительной отмены лекарства: клопидогрела и тикагрелора за 5 дней, а прасугрела — за 7 дней [21]. Очевидно, что такие сроки не всегда оптимальны при неотложном характере вмешательств. Поэтому экспертные организации кардиологов и торакальных хирургов высказывали мнение о целесообразности оценки ОРТ для возможного укорочения времени отмены блокатора P2Y12 перед операцией, включая пациентов, находящихся в бессознательном или спутанном сознании (когда невозможно точно установить время последнего приема препарата).

В последние несколько лет интерес к лабораторному тестированию действия блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов вновь возрос. Однако в фокусе внимания оказались не тромбозы, а кровотечения. Действительно, изменение стратегии лечения ОКС в большинстве развитых стран, заключающееся преимущественно в инвазивном подходе, стремлении добиться максимально полной реваскуляризации с использованием стентов нового поколения, а также современной ДАТТ, включающей тикагрелор или прасугрел, привело к тому, что в структуре прогноз-определяющих негативных исходов на первое место вышли именно геморрагические осложнения.

Весьма показательны в этом отношении данные двух недавно опубликованных регистров — RENAMI [22] и BleeMACS (2020) [23], включивших в общей сложности 19826 пациентов с различными формами ОКС. Ключевой особенностью было преимущественно инвазивное лечение, а также относительно широкое использование тикагрелора и прасугрела. Вероятность ишемических событий превалировала над кровотечениями только в ближайшие 2 недели от момента индексного ОКС. По прошествии этого срока риски уравнивались, а спустя 5 месяцев после ОКС на первое место выходили кровотечения. Ранее подобная ситуация с кровотечениями была описана и в других регистрах и исследованиях, например, TRITON-TIMI 38.

Актуальность проблемы кровотечений у больных ОКС трудно переоценить. Так, еще в 2003 г. M. Moscucci и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между кровотечениями и летальными исходами в период госпитализации у больных с различными формами ОКС [24]. К аналогичному выводу пришли и G. Marquis-Gravel и соавт. в метаанализе исходов 45011 больных ОКС после выписки из стационара [25]. На первый взгляд, крупные кровотечения у них встречались относительно редко (2,6/100 человек в год), однако факт такого кровотечения увеличивал ближайший риск развития летального исхода почти в 20 раз. Одной из возможных причин столь негативного влияния кровотечений на прогноз является ответная активация системы свертывания крови, усиливающаяся на фоне вынужденной отмены или ослабления антитромботической терапии. Так, например, в исследовании PLATO у большинства больных с зарегистрированными случаями кровотечений и тромбозов развитие крупного кровотечения предшествовало ТО, сопровождаясь 11-кратным увеличением риска смерти [26].

Именно в связи с возросшей частотой кровотечений возобновился интерес к персонификации антиагрегантной терапии, включающей как контролируемый переход на менее активный антиагрегант, так и сокращение продолжительности ДАТТ в зависимости от соотношения риска геморрагических и ишемических осложнений у больных с выполненным ЧКВ.

Считается, что риск жизнеугрожающих кровотечений наиболее высок у лиц с недавним (<1 месяца) эпизодом крупного кровотечения либо потребностью в большой операции, которую нельзя отложить. При этом допустимо

вынужденное ограничение продолжительности ДАТТ сроком в 1 месяц. В остальных ситуациях принято ориентироваться на хорошо валидированные шкалы — ARC-HBR и PRECISE-DAPT, основанные на клинических и лабораторных факторах риска кровотечений [27, 28]. Продление ДАТТ, вероятно, не дает дополнительной пользы при высоком риске кровотечений даже в случаях сложной коронарной анатомии и комплексной ЧКВ. Поэтому у подобных больных период ДАТТ может быть ограничен 3 месяцами.

Опыт сокращения ДАТТ с последующей монотерапией АСК или клопидогрелом был изучен в ряде рандомизированных исследований (например, STOPDAPT-2, SMART-CHOICE и MASTER-DAPT) [29—31]. В целом было продемонстрировано снижение риска развития кровотечений (в первую очередь, клинически незначимых (BARC 2) без потери клинической эффективности лечения. Следует хорошо представлять и ограничения данных испытаний. Так, несмотря на критерии включения, учитывающие высокий геморрагический риск, частота кровотечений была невысока. В некоторых работах (MASTER-DAPT) использовались строго определенные типы стентов. Кроме того, при анализе больных ОКС (STOP-DAPT-2 ACS) обнаружено почти двухкратное повышение частоты ИМ в группе сокращенной ДАТТ [32]. Таким образом, положения об оптимальной продолжительности ДАТТ (12 месяцев после ОКС и 6 месяцев после плановых ЧКВ) остались неизменными, а рутинное его сокращение (вне жестких показаний) вряд ли целесообразно.

Весьма действенным может оказаться использование через 1 месяц после ЧКВ одного антиагреганта — тикагрелора, более активного, чем аспирин и клопидогрел. Есть основания считать, что монотерапия данным препаратом является более безопасной, но при этом не менее эффективной, чем стандартная ДАТТ, включающая тикагрелор и аспирин [33]. Заметим, однако, что указанная стратегия использования тикагрелора не отражена ни в действующей инструкции к препарату, ни в российских клинических рекомендациях по лечению ОКС.

Еще один перспективный способ персонификации терапии заключается в назначении вместо новых блокаторов P2Y12 заведомо более безопасного клопидогрела, так называемая «деэскалация», позволяющая в ряде клинических ситуаций высокого риска (потребности в приеме антикоагулянтов, возникновении или рецидиве клинически значимых кровотечений и т.д.) уменьшить число геморрагических осложнений без потери клинической эффективности лечения. В связи с весьма вариабельной чувствительностью к клопидогрелу, о чем было сказано выше, дополнительной гарантией успеха деэскалации может являться адекватная лабораторная реакция на данный препарат.

Первый успешный опыт такой «контролируемой» деэскалации связан с исследованием TROPICAL — ACS, 2018 г. В исследование были включены 2610 пациентов с ОКС и проведенным ЧКВ, получавших исходную терапию прасугрелом. Половина рандомизированных больных продолжила лечение этим препаратом на протяжении 12 месяца, а у остальных через неделю от индексного ОКС вместо прасугрела был назначен клопидогрел. ОРТ определяли через 2 недели после выписки. При адекватном подавлении функции тромбоцитов терапию клопидогрелом продолжали, при превышении целевого уровня ОРТ (Multiplate ⩾46 у. е. агрегации) возвращали прасугрел. Суммарная частота всех негативных событий в течение 12 месяцев наблюдения (смерть от любых причин, ИМ, инсульт, тромбоз стента и потребность в экстренной реваскуляризации миокарда, а также кровотечения BARC ⩾2) была меньше в группе персонифицированной антиагрегантной терапии в сравнении со стандартной: 3,9 и 7,7%, ОШ 0,50, 95% ДИ 0,31—0,83; p=0,006). При анализе компонентов комбинированной конечной точки оказалось, что контролируемый переход на клопидогрел не приводил к увеличению ТО, но вызывал чуть меньше кровотечений, особенно у лиц моложе 70 лет (3,9 против с 5,6%, p=0,06).

Несколькими годами позже были представлены результаты новых фармакогенетических исследований. В рандомизированном исследовании Pharmclo сопоставляли различные подходы к выбору блокатора P2Y12 у больных с ОКС (n=888) [34]. Стандартный подход предусматривал выбор лекарства, исходя из клинических характеристик (как это предписано действующими рекомендациями). У половины больных дополнительно использовали фармакогенетическое тестирование (аллельные варианты генов *ABCB1* и *CYP2C19*, ответственных, соответственно, за всасывание клопидогрела и его трансформацию в печени). Важной особенностью исследования было быстрое выполнение генотипирования — в ближайшие 70 мин от момента рандомизации. Суммарная частота всех негативных событий (нефатальный ИМ и инсульт, крупное кровотечение по классификации BARC 3—5 за 12 месяцев наблюдения) оказалась почти на 40% ниже при использовании данных фармакогенетики: ОР=0,58 (95% ДИ 0,43—0,78). К этим весьма привлекательным результатам следует все же относиться с осторожностью, принимая во внимание преждевременное прекращение исследования после включения четверти от запланированного количества больных.

Позже было опубликовано 2 крупных исследования: Popular Genetics и TAILOR-PCI [35, 36]. Оба исследования, аналогично TROPICAL-ACS, изучали подход к управляемой модификации терапии, однако решение о смене антиагреганта основывалось не на ОРТ, а на информации об аллельных вариантах гена CYP2C19*2 и *3. В исследованиях были использованы упомянутые ранее генетические анализаторы нового поколения, преимущество которых заключалось в неинвазивном получении материала и быстрой оценке результата с помощью флуоресцентных кривых.

В открытое исследование Popular Genetics были включены 2488 больных с ОКС с подъемом сегмента ST, подвергнутых первичному ЧКВ. Контрольная группа получала стандартную терапию прасугрелом или тикагрелором в составе ДАТТ. В группе фармакогенетики данные препараты назначались только при обнаружении аллелей ослабленного метаболизма CYP2C19* 2 или 3, а в остальных случаях использовали клопидогрел. Фармакогенетический подход оказался не хуже стандартного в отношении суммарной частоты всех ТО и крупных кровотечений за 12 месяцев наблюдения: 5,1 против 5,9% (p=0,001 для отсутствия различий). При этом сумма всех крупных и малых кровотечений была достоверно ниже при использовании фармакогенетики для выбора антиагреганта: 7,6 против 10,5%, ОШ 0,72, ДИ 0,55—0,94, p=0,04.

Комментируя эти весьма оптимистические результаты, следует все же напомнить, что полученные 10-ю годами ранее данные фармакогенетического фрагмента исследования PLATO, показавшего лучшую эффективность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом независимо от статуса носительства аллельных вариантов гена CYP2C19*. Подобные

различия могут быть объяснены изменениями стратегии лечения ОКС, в том числе использованием стентов с низкой тромбогенностью.

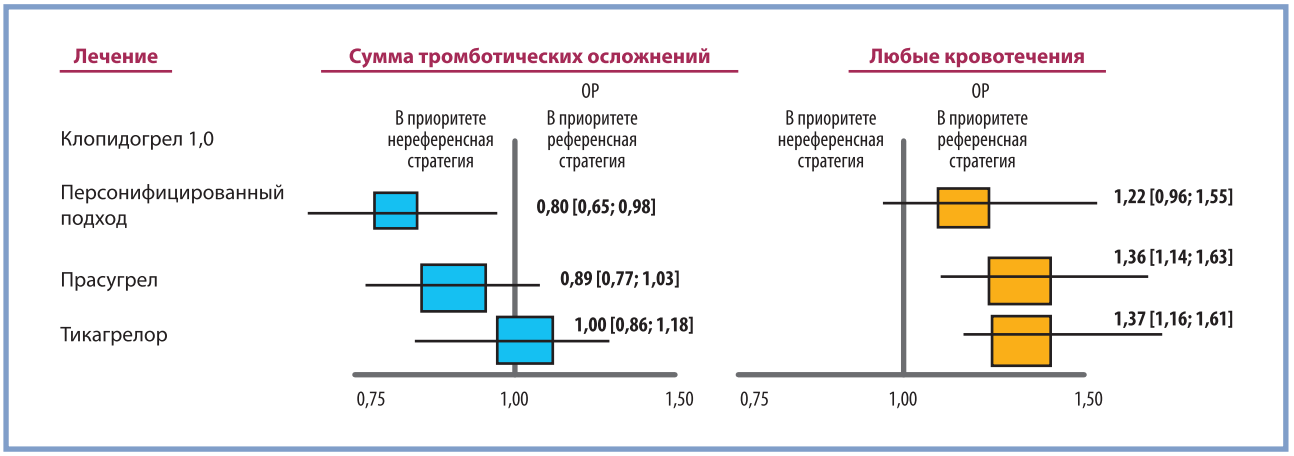
Несколько иной дизайн был у другого фармакогенетического исследования — TAILOR-PCI, в которое были включены 5302 больных, подвергнутых ЧКВ, среди которых более 80% имели различные формы ОКС. Выбор блокатора P2Y12 рецепторов в группе фармакогенетики аналогичен исследованию Popular Genetics, а контрольная группа, напротив, получала не более активные препараты, а клопидогрел. Генотипирование в контроле также выполнялось, но только по завершении исследования, и результаты теста не влияли на выбор терапии.

Анализ исходов выполнен среди носителей аллелей низкой активности CYP2C19* в фармакогенетической и контрольной группах. Частота кровотечений у этих пациентов оказалась ожидаемо выше при использовании новых блокаторов — тикагрелора или прасугрела вместо клопидогрела: 12,5 против 9,8% (ОШ=0,78; 95% ДИ 0,61—0,98; p=0,04). Частота ишемических событий в группе, в которой использовались более активные блокаторы P2Y12, была ниже, однако различия между группами не достигли статистической значимости — 4,4% против 5,9%, ОШ 0,66, ДИ 0,43—1,02, p=0,056. Отсутствие достоверных различий могло, по мнению авторов, быть обусловлено использованием стентов нового типа, характеризующихся низкой тромбогенностью. Тем не менее фактом худшей эффективности клопидогрела при генетически предопределенном замедлении его обмена пренебрегать все же не стоит, и у таких больных тикагрелор или прасугрел остаются препаратами первого выбора.

Таким образом, появляется все больше данных в поддержку персонификации антиагрегантной терапии. В 2022 г. был опубликован сетевой метаанализ M. Galli и соавт. [37], объединивший более 15 исследований различных стратегий терапии блокаторами P2Y12 у 61898 больных с ОКС и проведенным ЧКВ. Референсную группу составили больные, получавшие клопидогрел. Как показано на **рисунке**, новые блокаторы P2Y12 и прежде всего прасугрел, ожидаемо оказались более эффективными в отношении предотвращения ишемических событий, но увеличивали риск кровотечений. Оптимальный профиль эффективности/безопасности был продемонстрирован при назначении антиагрегантов на основании методов дополнительной лабораторной диагностики (фармакогенетическое тестирование или измерение ОРТ). Использование такого подхода ассоциировалось со снижением риска всех ишемических событий на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,65—0,98). Достоверного прироста геморрагических осложнений при этом обнаружено не было (ОР 1,22, 95% ДИ 0,96—1,55).

Принимая во внимание все ограничения указанного метаанализа, связанные с неоднородностью сравниваемых групп больных, использованием непрямых сопоставлений, следует все же констатировать крайнюю привлекательность персонификации антиагрегантной терапии с помощью оценки ОРТ или определения генотипа CYP2C19*.

Спектр перспективных лабораторных методик постоянно расширяется, а известные совершенствуются для повышения специфичности и точности. Одной из проблем лабораторного определения ОРТ является сравнительно низкая корреляция между величинами, определенными с использованием даже стандартизованных тестов [38, 39]. Это означает, что помимо активности рецепторов тромбоцитов на результат теста могут влиять и другие факторы. Например, N. Kakouros и соавт. показали, что величина PRU в тесте VerifyNow зависит от гематокрита и предложили формулу для коррекции этого эффекта [40]. Другим фактором, влияющим на показатели теста VerifyNow, является уровень фибриногена (Фг) в крови больного, который может конкурентно ингибировать связывание активированных тромбоцитов с Фг, иммобилизованным на микрочастицах. Ранее в экспериментах *in vitro* мы показали, что повышение концентрации Фг на 1 г/л приводит к кажущемуся снижению PRU на 54 единицы [41]. Важно подчеркнуть,



Отношение рисков развития тромботических и геморрагических осложнений при различных тактиках лечения: клопидогрелом (референсная группа), прасугрелом и тикагрелором, а также при использовании персонифицированного подхода в выборе антиагреганта. Персонифицированный подход оказался единственным, который был ассоциирован со снижением частоты ТО без достоверного увеличения частоты геморрагических осложнений.
Рисунок модифицирован по M. Galli et al.(2021) [37].

Risk ratio of thrombotic and hemorrhagic complications in various treatment regimens: clopidogrel (reference group), prasugrel and ticagrelor, as well as personalized approach to antiplatelet therapy. The personalized approach turned out to be the only one that was associated with less incidence of thrombotic events and no significant increment of the incidence of hemorrhagic complications.
Modified by M. Galli et al. (2021) [37].

что наблюдаемое влияние Фг на PRU является эффектом *in vitro*, обусловленным особенностью метода определения активированных тромбоцитов в тесте VerifyNow. В действительности Фг становится основным фактором, обеспечивающим агрегацию тромбоцитов *in vivo*, и с увеличением концентрации Фг в крови повышается риск ССЗ, для лечения и профилактики которых назначаются ингибиторы агрегации тромбоцитов. Это позволяет предположить, что коррекция влияния Фг может повысить специфичность теста VerifyNow в определении риска осложнений терапии антитромбоцитарными препаратами.

Не менее актуальным направлением в фармакогенетике являются поиск новых генов-кандидатов для оценки действия активных антиагрегантов (прасугрела и тикагрелора). Так, в настоящее время для тикагрелора выделен ряд перспективных фармакокинетических (*CYP3A4, CYP3A5, SLCO1B1, CYP3A43, UGT2B7*) и фармакодинамических (*P2RY12, PEAR1, CYP4F2*) генов-кандидатов, которые влияют на эффекты препарата [42].

Еще одним перспективным направлением является изучение некоторых циркулирующих в кровотоке микроРНК (miR-223, miR-126, miR-197, miR-24, и miR-21), практически единственным источником которых считаются активированные тромбоциты [43]. Содержание данных микроРНК в кровотоке может отражать ингибирующее действие любых антиагрегантных препаратов, включая блокаторы P2Y12 рецепторов. Обсуждаемые микроРНК модулируют экспрессию генов, ответственных за разные патогенетические звенья атеротромбоза, например, адгезию, воспалительные реакции, функции клеток эндотелия и т.д. Таким образом, с позиций эпигенетики, интерес к микроРНК определяется не только потенциальной (хотя и весьма сложной) возможностью «суррогатной» оценки действия антиагрегантов, но перспективами более детального понимания патогенеза атеротромботического процесса в целом.

Завершая настоящий обзор, считаем важным указать, какое место занимает персонификация антиагрегантной терапии в действующих клинических рекомендациях и согласительных экспертных документах, посвященных лечению больных с различными формами ИБС.

Острый коронарный синдром

Больные с ОКС подвергаются наиболее «агрессивному» лечению и имеют наиболее высокий риск как тромботических, так и геморрагических осложнений. Соответственно, персонификация антиагрегантной терапии может потенциально принести наибольшую выгоду у данной категории больных.

Настоящее лабораторное тестирование рассматривается в первую очередь применительно к деэскалации лечения ингибиторами рецепторов P2Y12, которая может быть проведена на основе клинического суждения или под контролем функции тромбоцитов или генотипирования CYP2C19, в зависимости от профиля риска пациента и наличия соответствующих технических возможностей (рекомендации ЕКО по лечению ОКС без подъема сегмента ST (2020), класс IIb, уровень доказательности А). К сожалению, в Российских рекомендациях по лечению ОКС опции лабораторного контроля деэскалации пока нет.

Деэскалация может рассматриваться только как альтернативная стратегия в первую очередь у пациентов с ОКС, считающихся не подходящими для назначения мощных ингибиторов P2Y12. Обратим внимание, что опыт деэскалации имеется только в отношении больных, подвергнутых инвазивному лечению (ЧКВ). Доказательной базы применительно к больным, не подвергнутым реваскуляризации и характеризующимся заведомо более высоким тромботическим риском, нет.

Стабильная ИБС

Стандартным компонентом ДАТТ, назначаемой в случае ЧКВ у таких больных, является клопидогрел. Учитывая относительно невысокий риск осложнений, рутинная персонификация антиагрегантной терапии вряд ли принесет какую-либо дополнительную пользу. В этой связи действующие клинические рекомендации по стабильной ИБС [44] и реваскуляризации миокарда (как Европейские, так и Российские) не предусматривают дополнительной лабораторной оценки действия антиагрегантов у стабильных больных.

Согласительный документ ведущих Европейских и Североамериканских экспертов (2019), посвященный персонификации антитромботической терапии, все же предусматривает возможность определения ОРТ у пациентов со стабильной ИБС, получающих клопидогрел в составе ДАТТ после планового ЧКВ [45]. По мнению экспертов, смена клопидогрела на более активный антиагрегант, основанная на получении высоких показателей ОРТ или носительстве аллелей CYP2C19*2/*3, не рекомендована как рутинная практика, однако может быть рассмотрена, в том случае, когда риск ТО превышает риск кровотечений.

Больные ИБС, получающие ДАТТ и подвергаемые оперативным вмешательствам промежуточного и высокого хирургического риска

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS 2017 г.) тестирование функции тромбоцитов может быть рассмотрено для принятия решения о сроках кардиохирургического вмешательства (класс доказательности IIb, уровень В) [20]. Такая тактика наилучшим образом применима в отношении больных с плохой комплаентностью к лечению, а также в отношении больных, находящихся в бессознательном состоянии (иначе говоря, когда точное время прекращения терапии неизвестно). Аналогичная позиция отражена в рекомендациях по проведению некардиохирургических операций (ESC совместно с EACTS 2022 г.) [46].

Мнение о целесообразности оценки ОРТ для сокращения сроков отмены блокатора P2Y12 (клопидогрел) перед операцией коронарного шунтирования высказано и в рекомендациях по двойной антитромбоцитарной терапии, выпущенных под эгидой ЕКО и EACTS в 2017 г.

«Отрезные» значения ОРТ, пригодные для прогнозирования периоперационных кровотечений, неизвестны. Кроме того, нет крупных исследований, посвященных сравнению периоперационных осложнений при «фиксированной» и основанной на ОРТ отмене антиагрегантной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gurbel P, Bliden K, Hiatt B, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003;107(23):2908-2913. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83
2. Mega J, Simon T, Collet J, Anderson J, Antman E, Bliden K, Cannon C, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne B, Hulot J, Kastrati A, Montalescot G, Neumann F, Shen L, Sibbing D, Steg P, Trenk D, Wiviott S, Sabatine M. 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):1821-1830. https://doi.org/10.1001/jama.2010.1543
3. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dörrler K, Morath T, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*. 2009;30(8):916-922. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp041
4. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, Golanski J, Sitkiewicz D, Pregowski J, Gorski J, Zembala M, Opolski G, Huber K, Arnesen H, Kristensen S, De Caterina R. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2009;30(4):426-435. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn562
5. Roberts J, Wells G, Le May M, Labinaz M, Glover C, Froeschl M, Dick A, Marquis J, O'Brien E, Goncalves S, Druce I, Stewart A, Gollob M, So D. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1705-1711. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60161-5
6. Agewall S, Cattaneo M, Collet J, Andreotti F, Lip G, Verheugt F, Huber K, Grove E, Morais J, Husted S, Wassmann S, Rosano G, Atar D, Pathak A, Kjeldsen K, Storey R; ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy and ESC Working Group on Thrombosis. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy. *European Heart Journal*. 2013;34:1708-1713. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht042
7. Levine G, Jeong Y, Goto S, Anderson J, Huo Y, Mega J, Taubert K, Smith S Jr. Expert consensus document: World Heart Federation expert consensus statement on antiplatelet therapy in East Asian patients with ACS or undergoing PCI. *Nature Reviews Cardiology*. 2014;11(10):597-606. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.104
8. Price M, Berger P, Teirstein P, Tanguay J, Angiolillo D, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt K, Bertrand O, Stillabower M, Aragon J, Kandzari D, Stinis C, Lee M, Manoukian S, Cannon C, Schork N, Topol E; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 305(11):1097-1105. https://doi.org/10.1001/jama.2011.290
9. Collet J, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, Henry P, Motreff P, Carrié D, Boueri Z, Belle L, Van Belle E, Rousseau H, Aubry P, Monségu J, Sabouret P, O'Connor SA, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Barthélémy O, Beygui F, Silvain J, Vicaut E, Montalescot G; ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100-2109. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979
10. Trenk D, Stone G, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo D, Müller U, Richardt G, Jakubowski J, Neumann F. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(24):2159-2164. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.026
11. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, Delarche N, Bellemain-Appaix A, Range G, El Mahmoud R, Carrié D, Belle L, Souteyrand G, Aubry P, Sabouret P, du Fretay X, Beygui F, Bonnet J, Lattuca B, Pouillot C, Varenne O, Boueri Z, Van Belle E, Henry P, Motreff P, Elhadad S, Salem J, Abtan J, Rousseau H, Collet J, Vicaut E, Montalescot G; ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2015-2022. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X
12. Sibbing D, Gross L, Trenk D, Jacobshagen C, Geisler T, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss R, Komócsi A, Parma R, Felix S, Neumann F, Hausleiter J, Baylacher M, Koltowski L, Mehilli J, Huber K, Huczek Z, Aradi D, Massberg S; TROPICAL-ACS Investigators. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial. *European Heart Journal*. 2018;39(29):2749-2758. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy332
13. Siller-Matula J, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, Gouya G, Ruzicka K, Podczeck-Schweighofer A, Christ G. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(5):2018-2023. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.040
14. Mayer K, Schulz S, Bernlochner I, Morath T, Braun S, Hausleiter J, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz K, Kastrati A, Sibbing D. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;112(2):342-3451. https://doi.org/10.1160/TH13-10-0874
15. Aradi D, Tornyos A, Pintér T, Vorobcsuk A, Kónyi A, Faluközy J, Veress G, Magyari B, Horváth I, Komócsi A. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(11):1061-1070. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.023
16. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, Boyer C, Panagides D, Wittenberg O, Simeoni M, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(14):1404-1411. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.044
17. Wang X, Zhang D, Zhuang S, Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clinical Cardiology*. 2011;34(5):332-338. https://doi.org/10.1002/clc.20884
18. Antman E, Wiviott S, Murphy S, Voitk J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe C, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(21):2028-2033. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.002
19. Tang Y, Wang W, Yang M, Zhang K, Chen J, Qiao S, Yan H, Wu Y, Huang X, Xu B, Gao R, Yang Y; CREATIVE Investigators. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial. *Circulation*. 2018;137(21):2231-2245. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030190
20. Montalescot G, Bavry A, Bhatt D. Assessment of a Normal versus Tailored dose of prasugrel after stenting in patients Aged >75 years to Reduce the Composite of bleeding, stent Thrombosis, and Ischemic Complications — ANTARCTIC European Society of Cardiology Congress. 2016. https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/antarctic-trial-antiplatelet-monitoring-no-benefit-in-elderly-patients
21. Sousa-Uva M, Head J, Milojevic M, Collet J, Landoni G, Castella M, Dunning J, Gudbjartsson T, Linker N, Sandoval E, Thielmann M, Jeppsson A, Landmesser U. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(1):5-33. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx314
22. De Filippo O, Cortese M, Ascenzo F, Raposeiras-Roubin S, Abu-Assi E, Kinnaird T, Ariza-Solé A, Manzano-Fernández S, Templin C, Velicki L, Xanthopoulou I, Cerrato E, Rognoni A, Boccuzzi G, Montefusco A, Montabone A, Taha S, Durante A, Gili S, Magnani G, Autelli M, Grosso A, Blanco P, Garay A, Quadri G, Varbella F, Queija B, Paz R, Fernández M, Pousa I, Gallo D, Morbiducci U, Dominguez-Rodriguez A, Valdés M, Cequier A, Alexopoulos D, Iñiguez-Romo A, Rinaldi M. Real-World Data of Prasugrel vs. Ticagrelor in Acute Myocardial Infarction:

Results from the RENAMI Registry. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019;19(4):381-391.
https://doi.org/10.1007/s40256-019-00339-3

23. Quadri G, D'Ascenzo F, Moretti C, D'Amico M, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, Henriques J, Saucedo J, González-Juanatey J, Wilton S, Kikkert W, Nuñez-Gil I, Ariza-Sole A, Song X, Alexopoulos D, Liebetrau C, Kawaji T, Huczek Z, Nie S, Fujii T, Correia L, Kawashiri M, García-Acuña J, Southern D, Alfonso E, Terol B, Garay A, Zhang D, Chen Y, Xanthopoulou I, Osman N, Möllmann H, Shiomi H, Omedè P, Montefusco A, Giordana F, Scarano S, Kowara M, Filipiak K, Wang X, Yan Y, Fan JY, Ikari Y, Nakahashi T, Sakata K, Yamagishi M, Kalpak O, Kedev S, Varbella F, Gaita F. Complete or incomplete coronary revascularisation in patients with myocardial infarction and multivessel disease: a propensity score analysis from the "real-life" BleeMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome) registry. *EuroIntervention*. 2017;13(4):407-414.
https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00350

24. Moscucci M, Fox K, Cannon C, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, White K, Goldberg R. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal*. 2003;24(20):1815-1823.
https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00485-8

25. Marquis-Gravel G, Dalgaard F, Jones A, Lokhnygina Y, James S, Harrington R, Wallentin L, Steg P, Lopes R, Storey R, Goodman S, Mahaffey K, Tricoci P, White H, Armstrong P, Ohman E, Alexander J, Roe M. Post-Discharge Bleeding and Mortality Following Acute Coronary Syndromes With or Without PCI. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(2):162-171.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.031

26. Wallentin L, Becker R, Budaj A, Cannon C, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey K, Scirica B, Skene A, Steg P, Storey R, Harrington R; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327

27. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo D, Byrne R, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, Farb A, Gibson C, Gregson J, Haude M, James S, Kim H, Kimura T, Konishi A, Laschinger J, Leon M, Magee P, Mitsutake Y, Mylotte D, Pocock S, Price M, Rao S, Spitzer E, Stockbridge N, Valgimigli M, Varenne O, Windhoevel U, Yeh R, Krucoff M, Morice M. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *European Heart Journal*. 2019;40:2632-2653.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz372

28. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong M, Kim H, Colombo A, Steg P, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt D, Stone G, Windecker S, Steyerberg E, Valgimigli M; PRECISE-DAPT Study Investigators. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389(10073):1025-1034.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30397-5

29. Watanabe H, Domei T, Morimoto T, Natsuaki M, Shiomi H, Toyota T, Ohya M, Suwa S, Takagi K, Nanasato M, Hata Y, Yagi M, Suematsu N, Yokomatsu T, Takamisawa I, Doi M, Noda T, Okayama H, Seino Y, Tada T, Sakamoto H, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Hanaoka K, Morino Y, Kozuma K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2414-2427.
https://doi.org/10.1001/jama.2019.8145

30. Hahn J, Song Y, Oh J, Chun W, Park Y, Jang W, Im E, Jeong J, Cho B, Oh S, Yun K, Cho D, Lee J, Koh Y, Bae J, Choi J, Lee W, Yoon H, Lee S, Cho J, Choi W, Rha S, Lee J, Park T, Yang J, Choi J, Choi S, Lee S, Gwon H; SMART-CHOICE Investigators. Effect of P2Y12 Inhibitor Monotherapy vs Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The SMART-CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(24):2428-2437.
https://doi.org/10.1001/jama.2019.8146

31. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, Ozaki Y, Morice MC, Chevalier B, Onuma Y, Windecker S, Tonino PAL, Roffi M, Lesiak M, Mahfoud F, Bartunek J, Hildick-Smith D, Colombo A, Stankovic G, Iñiguez A, Schultz C, Kornowski R, Ong P, Alasnag M, Rodriguez AE, Moschovitis A, Laanmets P, Donahue M, Leonardi S, Smits P; MASTER DAPT Investigators. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(18):1643-1655.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749

32. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, Suwa S, Isawa T, Domei T, Yamaji K, Tatsushima S, Watanabe H, Ohya M, Tokuyama H, Tada T, Sakamoto H, Mori H, Suzuki H, Nishikura T, Wakabayashi K, Hibi K, Abe M, Kawai K, Nakao K, Ando K, Tanabe K, Ikari Y, Morino Y, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kimura T; STOPDAPT-2 ACS Investigators. Comparison of Clopidogrel Monotherapy After 1 to 2 Months of Dual Antiplatelet Therapy With 12 Months of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome: The STOPDAPT-2 ACS Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*. 2022;7(4):407-417.
https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244

33. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg P, Heg D, van Es G, McFadden E, Onuma Y, van Meijeren C, Chichareon P, Benit E, Möllmann H, Janssens L, Ferrario M, Moschovitis A, Zurakowski A, Dominici M, Van Geuns R, Huber K, Slagboom T, Serruys P, Windecker S; GLOBAL LEADERS Investigators. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet*. 2018;392(10151):940-949.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0

34. Notarangelo F, Maglietta G, Bevilacqua P, Cereda M, Merlini P, Villani G, Moruzzi P, Patrizi G, Malagoli Tagliazucchi G, Crocamo A, Guidorossi A, Pigazzani F, Nicosia E, Paoli G, Bianchessi M, Comelli M, Caminiti C, Ardissino D. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(17):1869-1877.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.029

35. Bergmeijer T, Janssen P, Schipper J, Qaderdan K, Ishak M, Ruitenbeek R, Asselbergs F, van 't Hof A, Dewilde W, Spanó F, Herrman J, Kelder J, Postma M, de Boer A, Deneer V, ten Berg J. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study. *American Heart Journal*. 2014;168(1):16-22.e1.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.03.006

36. Pereira N, Farkouh M, So D, Lennon R, Geller N, Mathew V, Bell M, Bae J, Jeong M, Chavez I, Gordon P, Abbott J, Cagin C, Baudhuin L, Fu Y, Goodman S, Hasan A, Iturriaga E, Lerman A, Sidhu M, Tanguay J, Wang L, Weinshilboum R, Welsh R, Rosenberg Y, Bailey K, Rihal C. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(8):761-771.
https://doi.org/10.1001/jama.2020.12443

37. Galli M, Benenati S, Franchi F, Rollini F, Capodanno D, Biondi-Zoccai G, Vescovo G, Cavallari L, Bikdeli B, Ten Berg J, Mehran R, Gibson C, Crea F, Pereira N, Sibbing D, Angiolillo D. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials. *European Heart Journal*. 2022;43(10):959-967.
https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab836

38. Cattaneo M. Response variability to clopidogrel: is tailored treatment, based on laboratory testing, the right solution? *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10:327-336.
https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04602.x

39. Helten C, Naguib D, Dannenberg L, Pöhl M, Ayhan A, Hohlfeld T, Levkau B, Kelm M, Zeus T, Polzin A. Platelet function testing: dead or alive. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(5):984-986.
https://doi.org/10.1111/jth.13997

40. Kakouros N, Kickler TS, Laws KM, Rade JJ. Hematocrit alters VerifyNow P2Y12 assay results independently of intrinsic platelet reactivity and clopidogrel responsiveness. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(10):1814-1822.
https://doi.org/10.1111/jth.12376

41. Добровольский А.Б., Лагута П.С., Гуськова Е.В., Яровая Е.Б., Титаева Е.В., Сторожилова А.Н., Панченко Е.П. Влияние фибриногена на показатели функциональной активности тромбоцитов в тесте VerifyNow P2Y12. *Биохимия*. 2016;81(5):439-444.
Dobrovolsky AB, Laguta PS, Guskova EV, Yarovaya EB, Titaeva EV, Storozhilova AN, Panchenko EP. Effect of fibrinogen on platelet functional activity in VerifyNow test P2Y12. *Biochemstry*. 2016;81(5):439-444. (In Russ.).
https://doi.org/10.1134/S0006297916050011

42. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson Å, Barratt B, Hagström E, Åkerblom A, Syvänen A, Becker R, James S, Katus H, Husted S, Steg P, Siegbahn A, Voora D, Teng R, Storey R, Wallentin L; PLATO Investigators. Effect of

genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *European Heart Journal*. 2015;36(29):1901-1912. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv116

43. Pordzik J, Pisarz K, De Rosa S, Jones A, Eyileten C, Indolfi C, Malek L, Postula M. The Potential Role of Platelet-Related microRNAs in the Development of Cardiovascular Events in High-Risk Populations, Including Diabetic Patients: A Review. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2018;9:74. https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00074
44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax J; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
45. Sibbing D, Aradi D, Alexopoulos D, Ten Berg J, Bhatt D, Bonello L, Collet J, Cuisset T, Franchi F, Gross L, Gurbel P, Jeong Y, Mehran R, Moliterno D, Neumann F, Pereira N, Price M, Sabatine M, So D, Stone G, Storey R, Tantry U, Trenk D, Valgimigli M, Waksman R, Angiolillo D. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12(16):1521-1537. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.034
46. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann U, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara T, Ristić A, Sade LE, Schirmer H, Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group, Knuuti J, Kristensen S, Aboyans V, Ahrens I, Antoniou S, Asteggiano R, Atar D, Baumbach A, Baumgartner H, Böhm M, Borger M, Bueno H, Čelutkienė J, Chieffo A, Cikes M, Darius H, Delgado V, Devereaux PJ, Duncker D, Falk V, Fauchier L, Habib G, Hasdai D, Huber K, Iung B, Jaarsma T, Konradi A, Koskinas KC, Kotecha D, Landmesser U, Lewis B, Linhart A, Løchen M, Maeng M, Manzo-Silberman S, Mindham R, Neubeck L, Nielsen J, Petersen SE, Prescott E, Rakisheva A, Saraste A, Sibbing D, Siller-Matula J, Sitges M, Stankovic I, Storey RF, Ten Berg J, Thielmann M, Touyz RM. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery: Developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *European Heart Journal*. 2022;43(39):3826-3924. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270

Поступила 26.09.2022
Received 26.09.2022
Принята к печати 05.10.2022
Accepted 05.10.2022