

**Нужно ли измерять остаточную реактивность
тромбоцитов у больных ОКС в рутинной практике?**

д.м.н. А.Л. Комаров

НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова

РКНПК МЗ РФ

Факторы риска развития тромботических осложнений после ЧКВ

Клинические	Ангиографические	Резистентность к терапии
<ul style="list-style-type: none">– ОКС– диабет– пожилой возраст– низкая ФВ– предшествующая брахитерапия– почечная недостаточность– ...– ...	<ul style="list-style-type: none">– протяженное / много-сосудистое стентирование– устьевое и бифуркационное стентирование– стентирование мелких сосудов– неоптимальное позиционирование стента (контроль IVUS)– тромбогенность стента (наименьшая у покрытых стентов нового поколения)	<p>Недостаточное подавление функции тромбоцитов <i>(при назначении клопидогрела)</i></p>

Позиция экспертов по оценке остаточной реактивности тромбоцитов / действия клопидогрела

ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA "Boxed Warning". A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the American Heart Association

David R. Holmes, Jr, Gregory J. Dehmer, Sanjay Kaul, Dana Leifer, Patrick T. O'Gara and C. Michael Stein

Circulation published online Jun 28, 2010;

Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding

Journal of the American College of Cardiology
© 2013 by the American College of Cardiology Foundation



European Heart Journal (2014) 35, 209–215
doi:10.1093/eurheartj/eh375

CURRENT OPINION

Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Platelet function testing in acute cardiac care – is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding?

Dániel Aradi^{1,5}; Jean-Philippe Collet²; Johannes Mair³; Mario Plebani⁴; Béla Merkely⁵; Allan S. Jaffe⁶; Martin Möckel⁷; Evangelos Giannitsis⁸; Kristian Thygesen⁹; Jurrien M. ten Berg¹⁰; Christian Mueller¹¹; Robert F. Storey¹²; Bertil Lindahl¹³; Kurt Huber¹⁴; on behalf of the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology and the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology

Thromb Haemost 2015; 113: 221–230

Тесты, используемые для оценки остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ

Тест	VerifyNow P2Y12	Multiplate ADP	VASP P2Y12	Оптическая АТ
Принцип метода	Турбодиметрический	Импедансный	Цитометрический	Турбодиметрический
Субстрат	Цельная кровь	Цельная кровь	Цельная кровь	Богатая тромб. плазма
Антикоагулянт	Цитрат Na	Гирудин	Цитрат Na	Цитрат Na
Добавл. PGE1	+	-	+	-
Время от забора крови до теста	10 мин – 4 часа	30 мин – 4 часа	< 48 часов	< 1-2 часов
Продолжительность теста	< 10 мин	< 10 мин	2-3 часа	2-3 часа
Стандартизация	+	+	+	-
Специфичность для P2Y12	++	+	+++	+/-
Point of care «прикроватный»	+++	+	-	-
«Терап. окно»	да	да	да	???

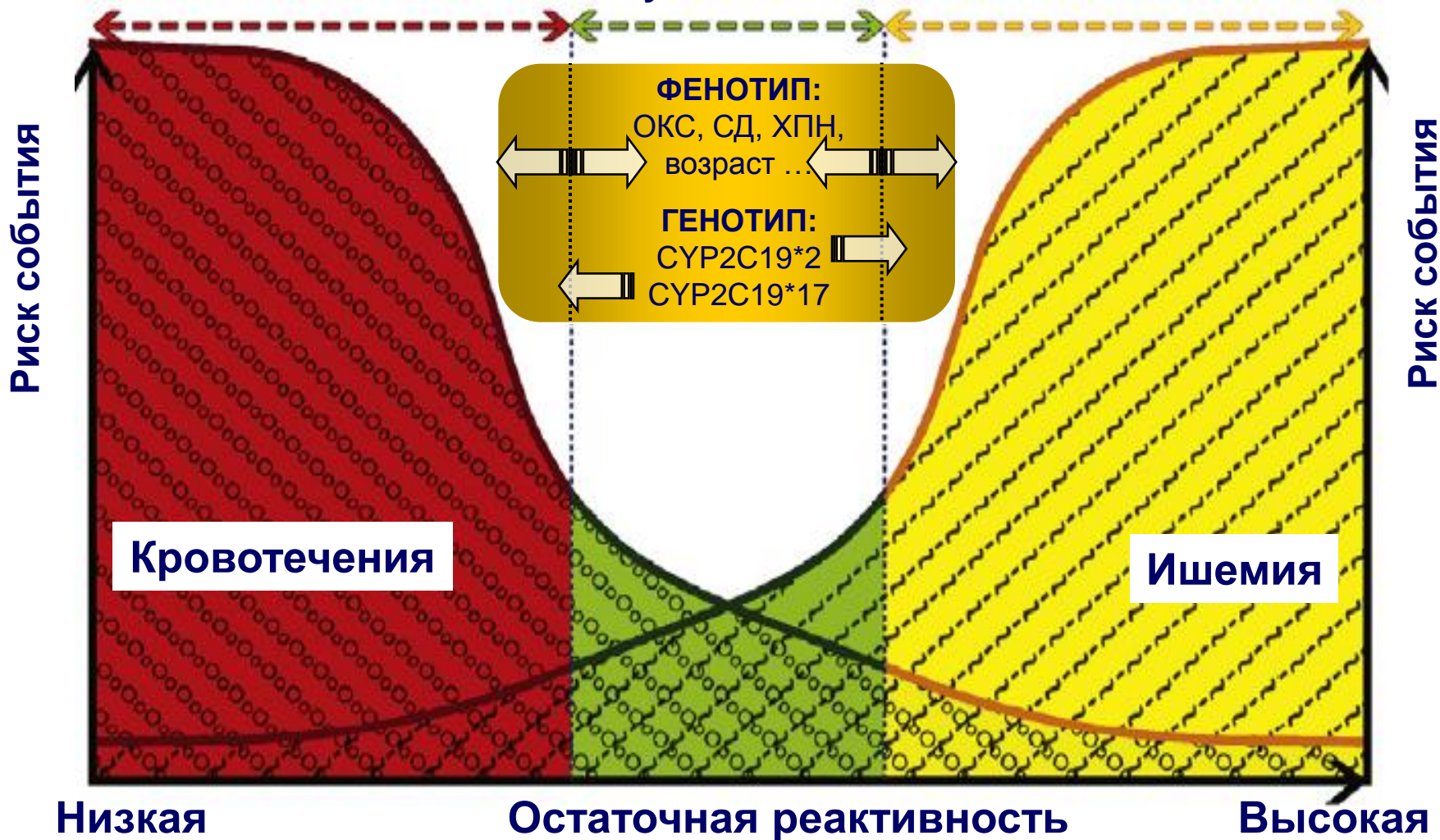
Оптическая АТ может использоваться только в отсутствие современных стандартизованных тестов (ЕКО, 2014 г)

ОРТ: баланс между эффективностью и безопасностью

(консенсус рабочей группы по реактивности тромбоцитов)

«Терапевтическое окно»

<85 VerifyNow PRU >208



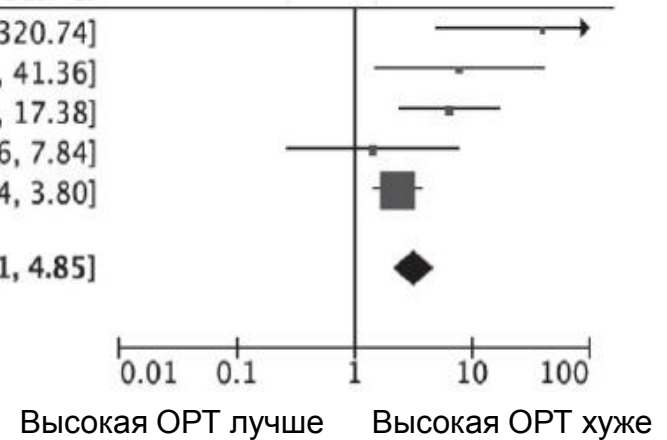
ОРТ к АДФ – фактор риска неблагоприятных ишемических и геморрагических осложнений

A

Study	HPR		no HPR		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Siller-Matula	9	81	1	321	1.3%	40.00 [4.99, 320.74]
Bonello	5	76	2	225	3.4%	7.85 [1.49, 41.36]
Sibbing (ISAR)	9	428	7	2105	8.3%	6.44 [2.38, 17.38]
Park	4	1660	2	1189	8.3%	1.43 [0.26, 7.84]
Stone (ADAPT-DES)	45	3609	26	4839	78.7%	2.34 [1.44, 3.80]
Total (95% CI)		5854		8679	100.0%	3.27 [2.21, 4.85]
Total events	72		38			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 11.16$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.02$); $I^2 = 64\%$
 Test for overall effect: $Z = 5.9$ ($P < 0.00001$)

Тромбоз стента



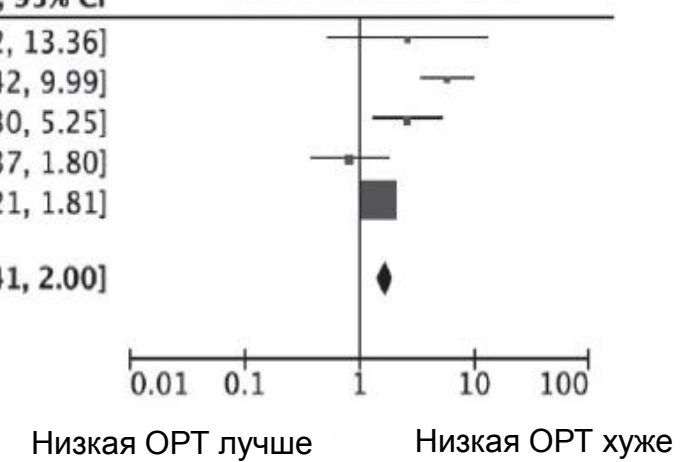
B

Study	LPR		no LPR		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Bonello				217	0.9%	2.64 [0.52, 13.36]
Cuisset				1473	4.0%	5.85 [3.42, 9.99]
Sibbing (ISAR)	21	975	13	1558	5.6%	2.62 [1.30, 5.25]
Park	10	1189	17	1660	8.1%	0.82 [0.37, 1.80]
Stone (ADAPT-DES)	140	1690	388	6758	81.5%	1.48 [1.21, 1.81]
Total (95% CI)		4007		11666	100.0%	1.68 [1.41, 2.00]
Total events	197		537			

Тест на гетерогенность

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 27.43$, $\text{df} = 4$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 85\%$
 Test for overall effect: $Z = 5.80$ ($P < 0.00001$)

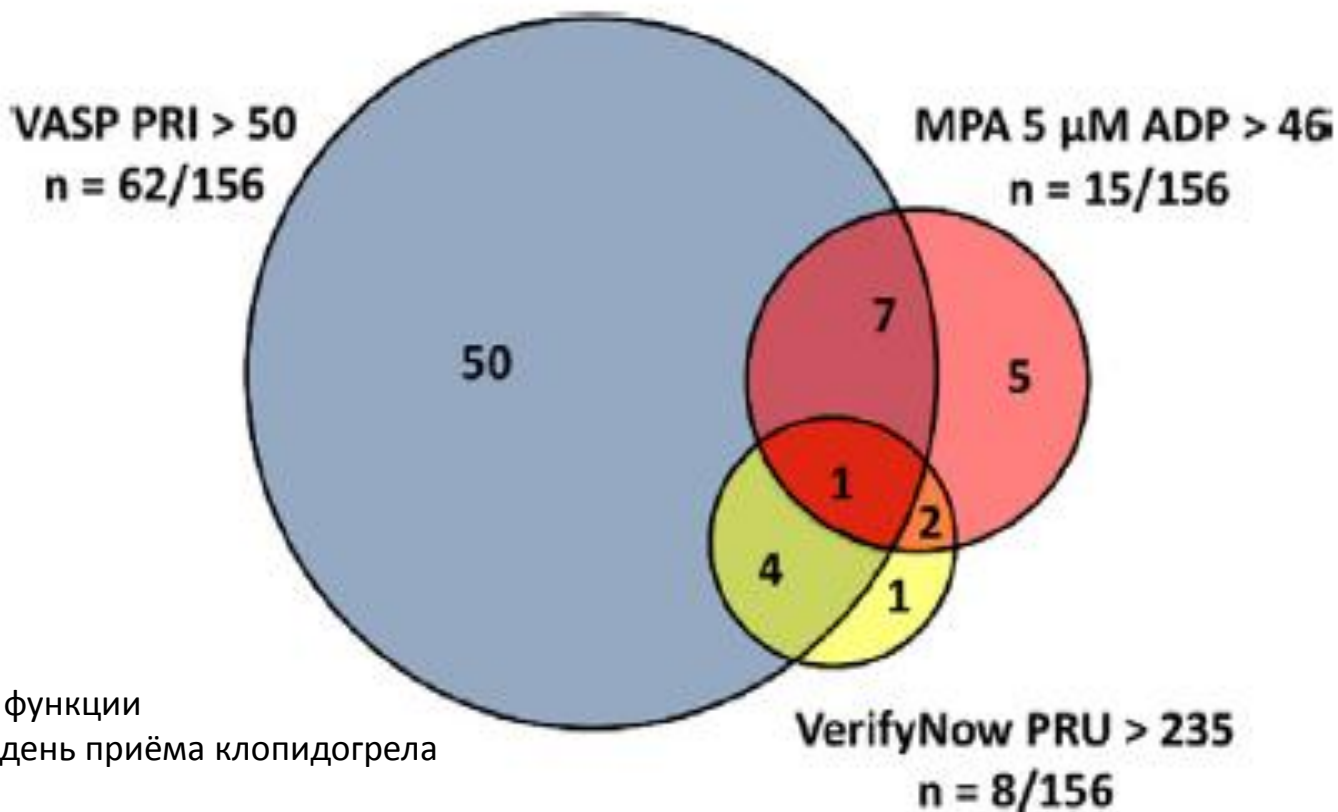
Кровотечения



Целесообразность рутинной оценки функции тромбоцитов при приеме антиагрегантов (клопидогрел)

- неизвестно, результаты какого лабораторного теста лучше отражают действие препарата.

Доля лиц* с высокой ОРТ по данным различных тестов



*- на основе оценки функции тромбоцитов на 9-й день приёма клопидогрела

Оценка функции тромбоцитов: некоторые практические замечания

- Высокую остаточную реактивность тромбоцитов к АДФ можно рассматривать как фактор риска развития ишемических событий (в первую очередь - инфарктов миокарда и тромбозов стента после неотложных ЧКВ), а низкую OPT – как фактор риска кровотечений (каких - ?). Желательно нахождение OPT в «терапевтическом окне», отражающем оптимальное соотношение эффективности и безопасности.
- Прогностическую значимость высокой OPT следует оценивать с учетом времени, прошедшего после ЧКВ, и наличия клинических факторов (ОКС, пожилого возраста, сахарного диабета, хронической болезни почек и т.д.), традиционно определяющих высокий риск.
- Для **оценки остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ** предлагается использовать один из трех методов: полуавтоматическую агрегатометрию на приборах **VerifyNow** и **Multiplate**, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии. При этом тесты отражают различные аспекты активации тромбоцитов и не являются эквивалентными.
- Польза от оптимизации терапии на основании OPT требует уточнения (не доказана)

Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.

- Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. Подход, основанный на фармакогенетике, не изучался...

- Связь высокой ОРТ с ишемическими событиями актуальна только для больных высокого риска (в первую очередь – подвергаемых неотложным ЧКВ). Для других категорий больных, особенно стабильной ИБС, оценка чувствительности к клопидогрелу не нужна.

- С появлением новых блокаторов P2Y₁₂ места для оценки действия клопидогрела у больных ОКС не осталось.

- Тактика в отношении больных с низкой ОРТ не ясна...

Оценка чувствительности к клопидогрелу (позиция экспертов ЕКО)

- В повседневной практике **больные ОКС среднего и высокого риска** при отсутствии противопоказаний должны получать новый блокатор P2Y12 вместо клопидогрела.
- **Больные стабильной стенокардией** после плановой ЧКВ должны получать стандартную дозу клопидогрела.



**Рутинная оценка функции тромбоцитов / модификация лечения
не рекомендована**

Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.

Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.
- **Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. Подход, основанный на фармакогенетике, не изучался...**

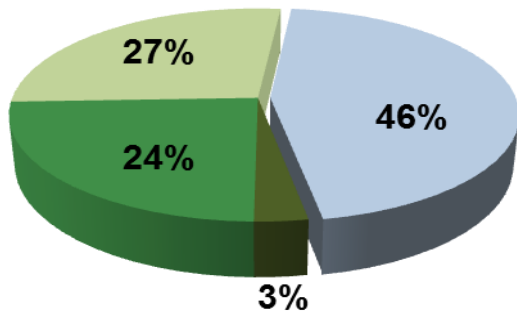
Эффективность модификации лечения в зависимости от ОРТ: исследования и регистры

Испытание / регистр	GRAVITAS	ARCTIC	RECLOSE-2 ACS	PECS REGISTRY	ISAR - HPR	MADONNA
Дизайн	PKT	PKT	Регистр	Регистр	Когортное исслед.	Регистр
Число б-х	2,214	2,440	1789	741	999	798
ОКС	40%	27%	100%	100%	50%	37%
Смертность	0,8%	2%	5%	8,2%	1,2% (30 дней)	1,6% (30 дней)
Вмешательство при высокой ОРТ						
↑ Клопи	100%	80%	100%	58%	15%	45%
Празугрел	-	12%	-	42%	20%	55%
Тест ОРТ	VerifyNow	VerifyNow	Оптический АТ	Multiplate	Multiplate	Multiplate
Сравнение						
	↑ОРТ : ↑Клопи vs обычн. лечение	Модиф. vs обычное лечение	↑ОРТ + ↑Клопи vs норм. ОРТ	↑ОРТ : ↑ Клопи vs празугрел	Модиф. vs обычное лечение	Модиф. vs обычное лечение
Исходы	ССС, ИМ, ТС за 6 мес	ССС, ИМ, экстр. реваск, НМК за 1 г	ССС, ИМ, экстр. реваск, НМК за 2г	Смерть, ИМ, ТС за 1 г	Смерть, ТС за 30 дней	ТС за 30 дней
Результат	2,3% vs 2,3%	31,1% vs 34,6%	14,6% vs 8,7%	16,5% vs 7,1% p=0.0001	1,2% vs 3,7% p=0,009	0,2% vs 1,9% p=0,027

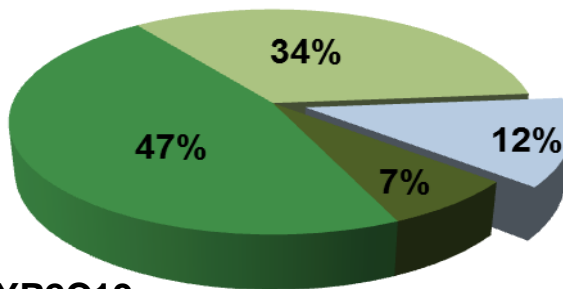
Генетические нарушения обмена клопидогрела и уровень ОРТ у больных ИБС

Плановые ЧКВ (n=188)

ОРТ ≥ 208 PRU



ОРТ < 208 PRU



OP = 6.1
(2.1 – 16.9)

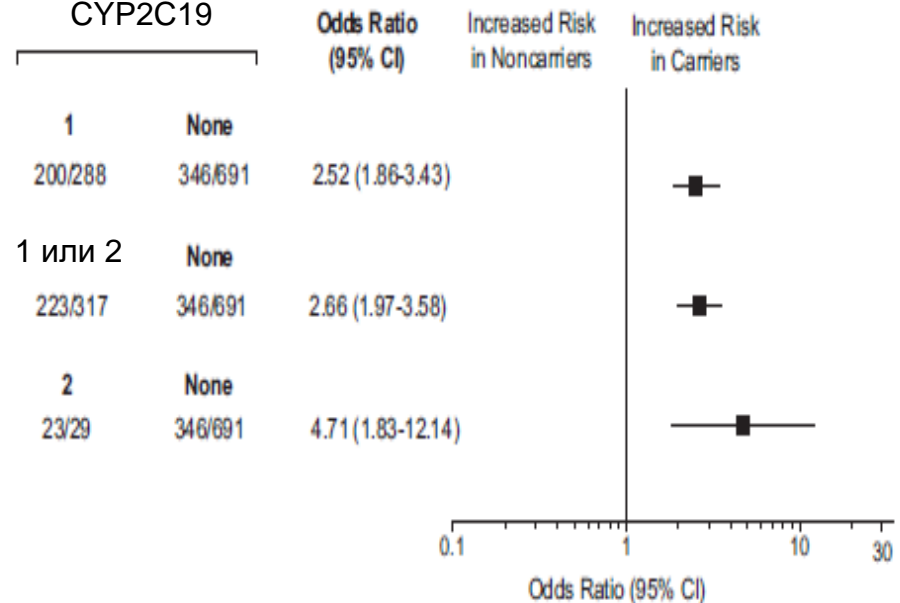
CYP2C19

- *1/*1 нормальная функция
- *2/*17 – функция ?
- - *1/*2, *2/*2, *1/*3, *3/*3 – сниженная
- - *1/*17, *17/*17 – усиленная

Гуськова, Панченко, Комаров, 2015 г

Экстренные и плановые ЧКВ (GRAVITAS, n=5429)

Носительство аллелей с ослабленной функцией CYP2C19



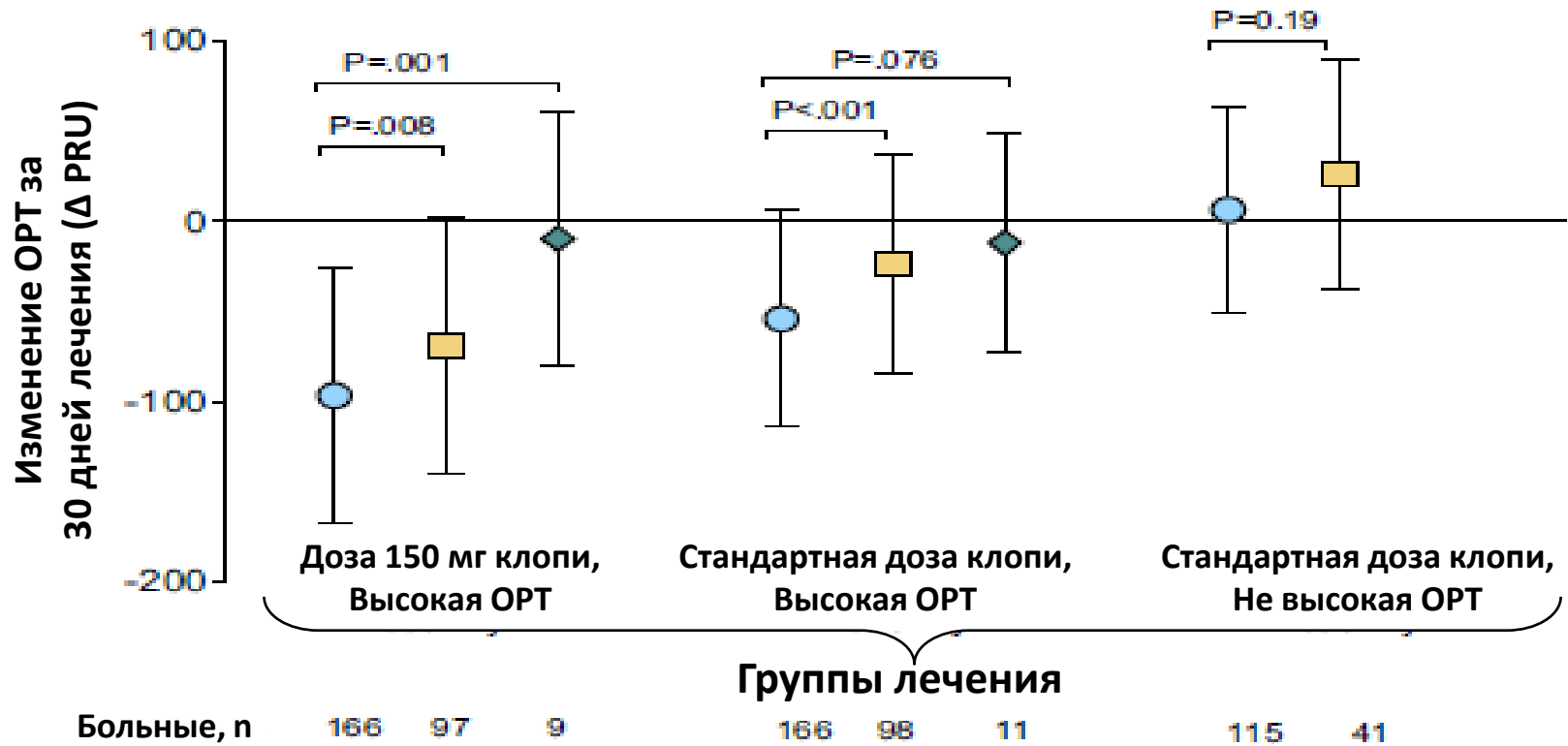
J Am Coll Cardiol 2012;59:1928–37

Носительство аллелей низкой активности CYP2C19* и эффекты клопидогрела (GRAVITAS)

Гомозиготы: отн риск ССС, ИМ, ТС
1.58 [1.04 -2.41] $p = 0.03$

Носительство аллелей
низкой активности CYP2C19*

- Нет
- Гетерозиготы
- ◆ Гомозиготы



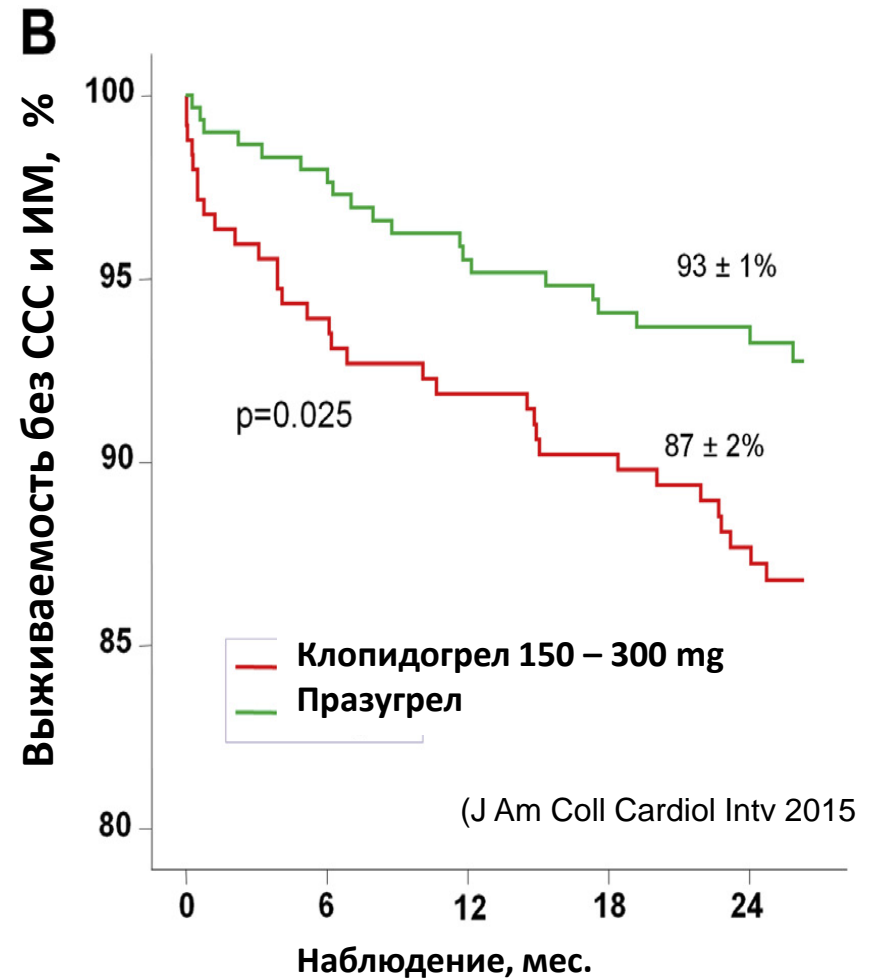
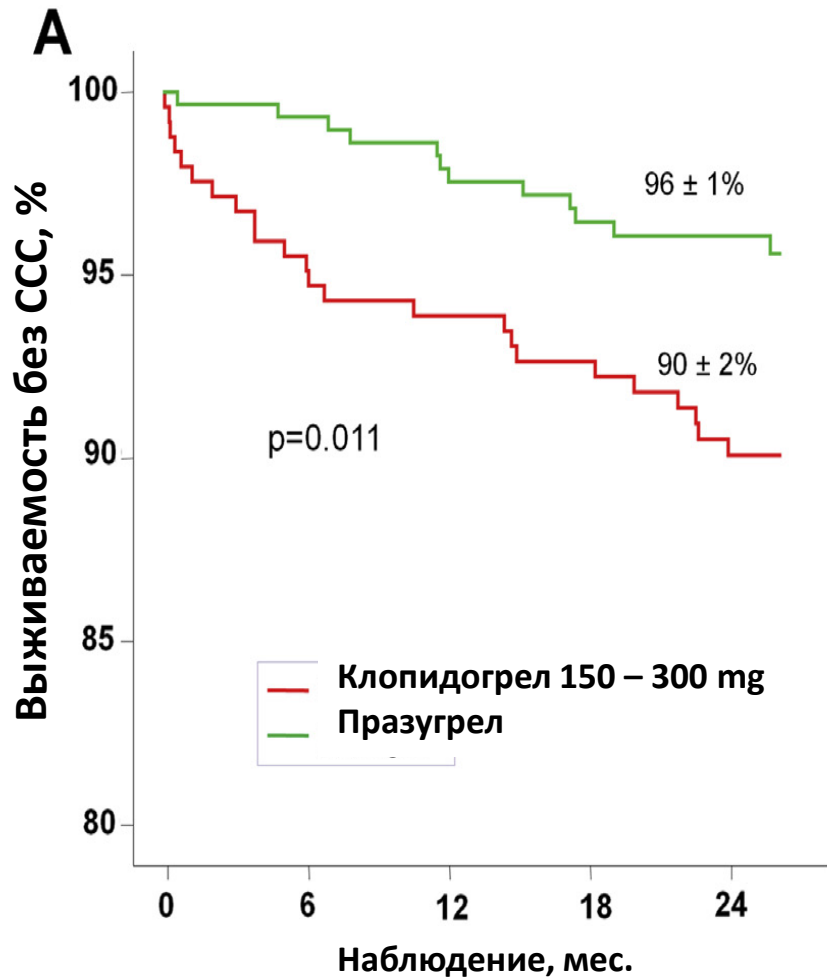
При модификации терапии в связи с нарушением действия клопидогрела (высокая ОРТ / носительство аллелей низкой активности CYP2C19*) предпочтительна его замена на более активные препараты, при отсутствии противопоказаний.

Увеличение дозы клопидогрела в этих случаях менее целесообразно (не рекомендуется) .

ЕКО, 2014 г

Празугрел vs увеличение дозы клопидогрела при высокой ОРТ

(объединенный анализ RECLOSE 2 и RECLOSE 3)



Эффекты празугрела:

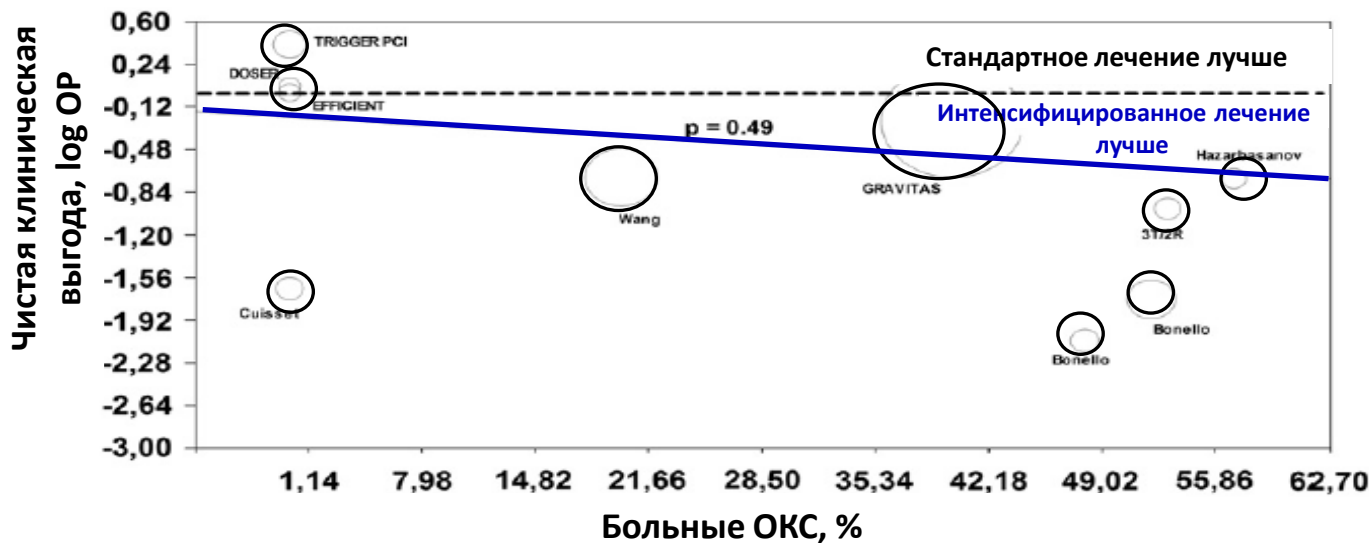
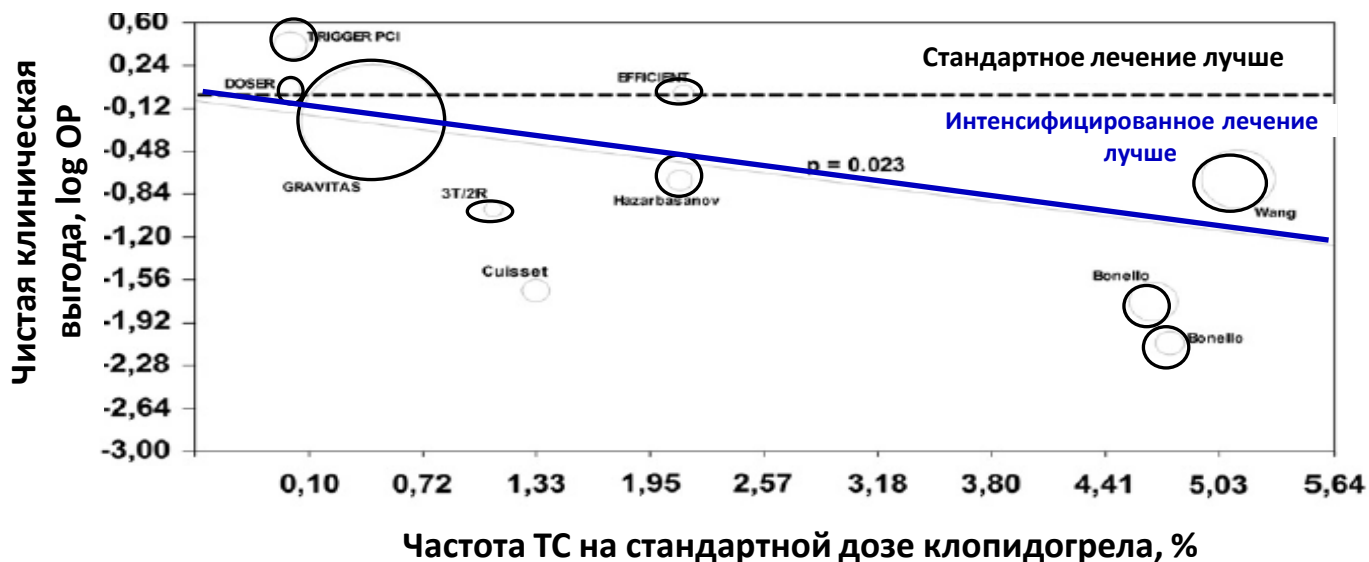
- Снижение риска ишемических событий в первую очередь в подгруппе ОКС
- Кровотечения: ↑ частоты малых кровотечений, частота крупных кровотечений не возрастала

Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.
- Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. Подход, основанный на фармакогенетике, не изучался...
- **Связь высокой ОРТ с ишемическими событиями актуальна только для больных высокого риска (в первую очередь – подвергаемых неотложным ЧКВ). Для других категорий больных, особенно стабильной ИБС, оценка чувствительности к клопидогрелу не нужна.**

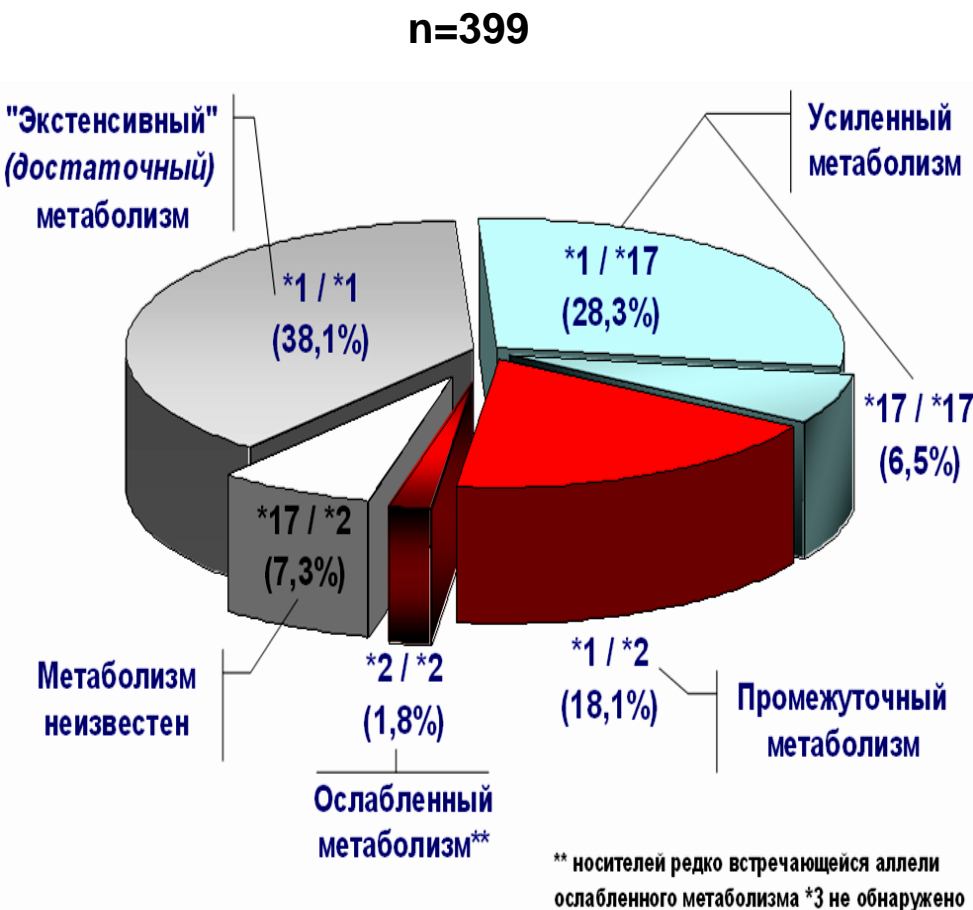
Польза от «интенсификации» АТТ зависит от исходного риска тромбоза на стандартной дозе клопидогрела

Чистая клиническая выгода: отсутствие ТС, смерти, ИМ и крупного кровотечения

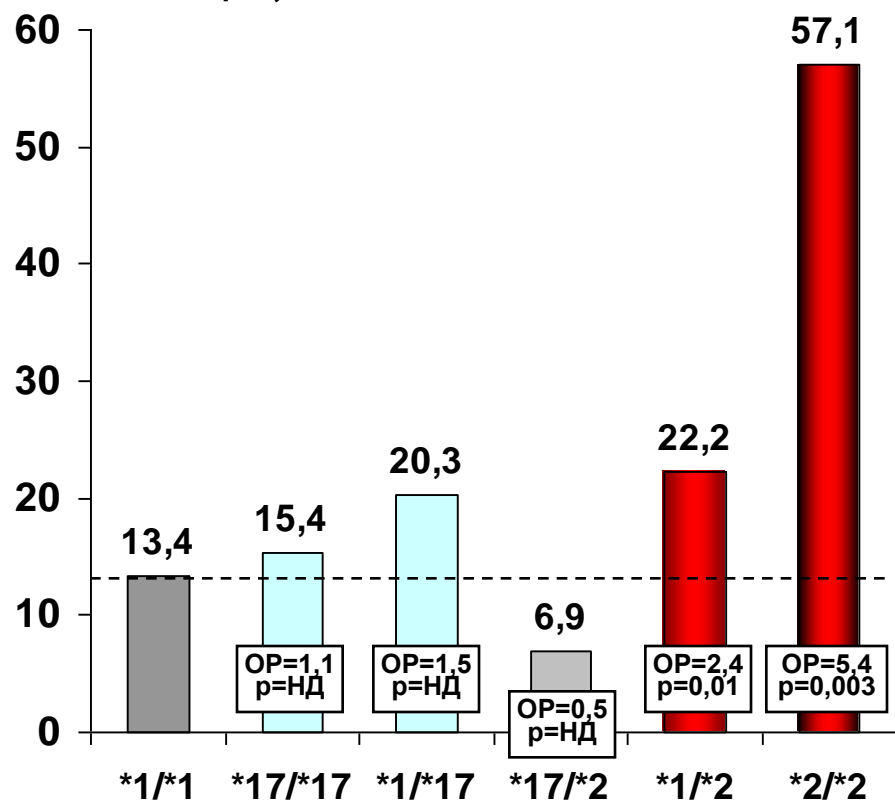


Носительство аллелей CYP2C19* и сосудистые осложнения у больных ХИБС, получавших клопидогрел, n=399

Многофакторный анализ (с поправкой на пол и возраст и клин. ФР)



СС смерть/ОКС/ИИ/ТИА/реваскуляризации за 18 месяцев, %

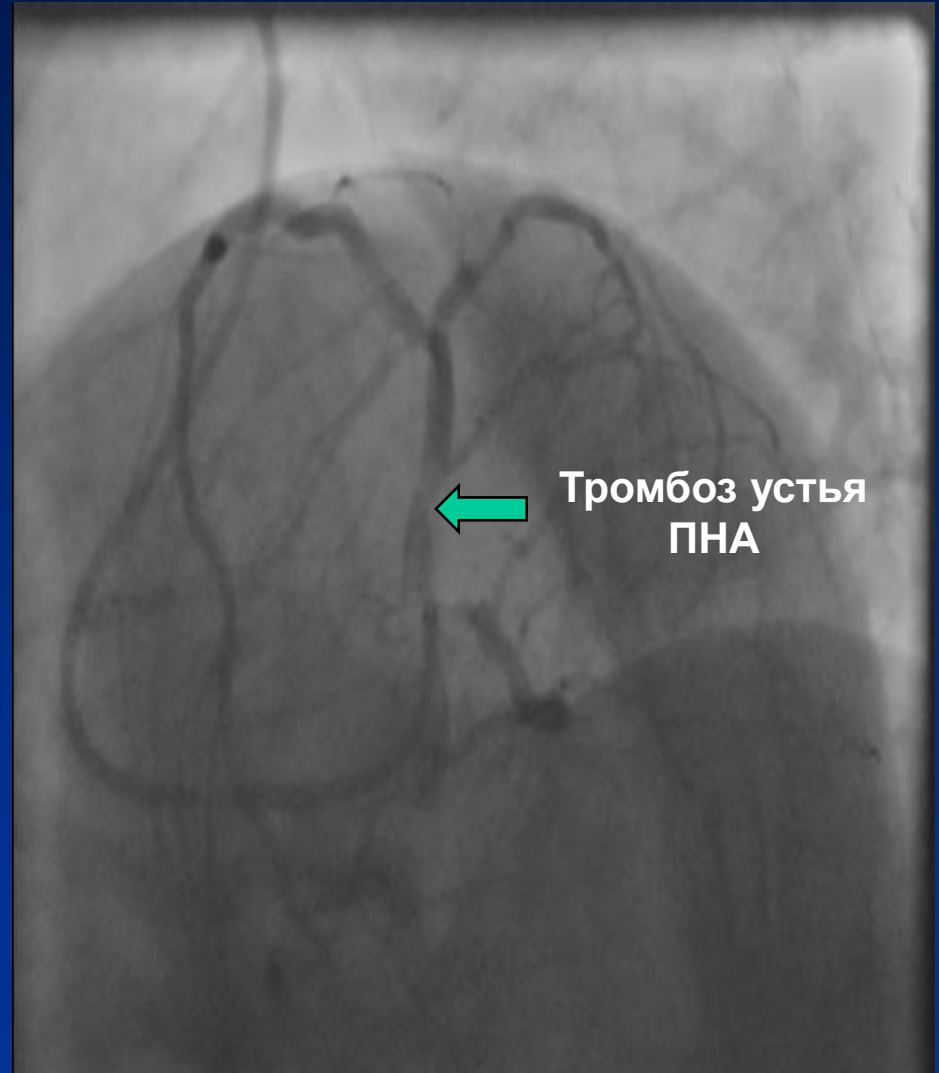


Аллели CYP2C19*

Клинические пример:

Больной Е. 58 лет, стабильная стенокардия малых напряжений

- ИМ в 2004 и 2009 гг
- Плановая КАГ 2010г: Окклюзия ОА, ПКА, пролонгированный проксимальный стеноз ПНА ⇒ ЧКВ со стентированием (два стента Cypher)
- **Антитромбоцитарная терапия после ЧКВ:**
Аспирин 150 мг/сутки, клопидогрел 150 мг/сутки в течение 2 месяцев после ЧКВ, затем – 75 мг/сутки
- **ОКС через месяца после ЧКВ:** тромбоз стента ПНА ⇒ ЧКВ + блокаторы ГП IIb/IIIa, добавлен НМГ + ↑ клопидогрел 150 мг
- **Рецидив ОКС** после отмены НМГ
- **Генотипирование:** CYP2C19 *2/*2
- Клопидогрел заменен на **празугрел**, наблюдение 12 мес: без осложнений



Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.
- Связь высокой ОРТ с ишемическими событиями актуальна только для больных высокого риска (в первую очередь – подвергаемых неотложным ЧКВ). Для других категорий больных, особенно стабильной ИБС, оценка чувствительности к клопидогрелу не нужна.
- Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. Подход, основанный на фармакогенетике, не изучался...
- **С появлением новых блокаторов P2Y₁₂ места для оценки действия клопидогрела у больных ОКС не осталось.**

Частота использования новых блокаторов P2Y12 при ОКС (данные регистров)



Другие регистры ОКС	Страна	Прасугрел	Тикагрелор
SCAAR, 2010 – 11 гг	Швеция	≈ 10%	-
EYESHOT, 2014 г	Италия	9%	5%
ACS Reflective Program, 2014 г	Канада	10,3% (ИМпСТ)	37,5% (ИМпСТ)
Московский регистр ОКС, 2012 г	Россия	4,3%	-

Определять чувствительность к клопидогрелу не нужно ?

- Тромбогенность современных стентов низкая, поэтому повышение эффективности длительной ДАТТ становится менее актуальным.
- Связь высокой ОРТ с ишемическими событиями актуальна только для больных высокого риска (в первую очередь – подвергаемых неотложным ЧКВ). Для других категорий больных, особенно стабильной ИБС, оценка чувствительности к клопидогрелу не нужна.
- Крупные рандомизированные испытания не подтвердили пользу от модификации антитромбоцитарной терапии в зависимости от уровня ОРТ к АДФ. Подход, основанный на фармакогенетике, не изучался...
- С появлением новых блокаторов P2Y₁₂ места для оценки действия клопидогрела у больных ОКС не осталось.
- Тактика в отношении больных с низкой ОРТ не ясна...

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

	% больных		
Определенный / вероятный ТС, (n=6)	0	6.52	0.02
Реваскуляризация целевого сосуда + ТС, (n=11)	2.08 %	9.78 %	0.02
Кровотечения BARC тип 3-5, (n=6)	3.13 %	3.26 %	0.9
Кровотечения BARC тип 2, (n=17)	11.46%	6.52%	0.24
Кровотечения BARC тип 2-5, (n=22)	14.58%	8.7%	0.21

▪ **Низкая ОРТ < 205 PRU – предиктор малых незначимых кровотечений:**

ОР = 7.8, 95% ДИ: 2.6 - 23.3, p=0.002

▪ Незначимые кровотечения не связаны с более тяжелыми геморрагическими эпизодами и отражают эффективно проводимую АТТ

Целесообразность оценки чувствительности к клопидогрелу (позиция экспертов ЕКО)

- **Больные ОКС** в странах, где нет широкого доступа к новым блокаторам P2Y12 или имеются жесткие ограничения к их применению (↑ ОПТ на клопидогреле).
- **Больные ОКС**, подвергаемые имплантации стентов, в случаях, когда предполагаемая польза новых блокаторов P2Y12 не столь очевидна:
 - при предшествующих крупных кровотечениях или очень высоком риске их развития
 - при относительно низком риске тромботических событий (ТС): Тропонин (-) без доп. ФР
- **Больные стабильной ИБС:**
 - при неожиданном ТС (особенно – тромбозе стента) вопреки приверженности к приему клопидогрела
 - при ↑↑↑ риске ТС, связанного с состоянием больного из-за особенностями ЧКВ (неудачная, комплексная пластика у больного высокого риска)
 - при возможных катастрофических последствиях ТС (последний оставшийся сосуд, ствол ЛКА, включая бифуркацию)



Несмотря на скудность доказательств может обсуждаться выбор между стандартной дозой клопидогрела и альтернативным лечением

Выбор: стандартная доза клопидогрела либо альтернативное лечение

Генотипирование

Функция тромбоцитов

Нормальный
метаболизм / низкая ОРТ

Плохой
метаболизм / высокая ОРТ

относительно невысокий риск
ишемических событий и/или высокий риск
кровотечений

высокий риск ишемических событий

Стандартное лечение
клопидогрелом

**Высокая (?) доза клопидогрела либо новый
блокатор P2Y12 (при отс. противопоказаний)**

- высокая доза клопидогрела не является оптимальной стратегией, особенно при ОКС и при гомозиготном носительстве аллелей низкой активности CYP2C19*.

- не рекомендуются более активные режимы лечения у больных, нуждающихся в хронической терапии пероральными антикоагулянтами

Выбор:

стандартная доза клопидогрела либо альтернативное лечение

Генотипирование

Ограничения теста OPT:

Необходимо предварительное (за 6 – 24ч) насыщение клопидогрелом.

Уровень OPT должен оцениваться с учетом влияния на него клинических ФР

Нормальный метаболизм / низкая OPT

Плохой метаболизм / высокая OPT

Стандартное лечение клопидогрелом

Высокая (?) доза клопидогрела либо новый блокатор P2Y12 (при отс. противопоказаний)

- высокая доза клопидогрела не является оптимальной стратегией, особенно при ОКС и при гомозиготном носительстве аллелей низкой активности CYP2C19*.

- не рекомендуются более активные режимы лечения у больных, нуждающихся в хронической терапии пероральными антикоагулянтами