

Получена: 27 декабря 2022 / Принята: 24 Апреля 2023 / Опубликовано online: 30 Июня 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

УДК 61.616.12-008

ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА АТЕРОТРОМБОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Шолпан Б. Жангелова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

Фриба Н. Нурмухаммад², <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

Нурсултан Нурдинов², <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

¹ Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан;

² Медицинский Казахстанско-Турецкий университет имени Х.А. Ясауи,
г. Туркестан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. На сегодняшний день сердечно-сосудистая патология занимает одну из лидирующих позиций в структуре смертности в мире. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ) является предиктором развития атеротромбозов у пациентов с ишемической болезнью сердца. А также на основании большинства исследований отмечается значительная ассоциированная связь между возрастом, хронической болезнью почек (ХБП), генетическим полиморфизмом CYP2C19 и развитием ВОРТ, что приводит к развитию атеротромботических событий у данных больных с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Цель исследования: Анализ источников литературы по вопросам, связанных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, а также выявление влияния ВОРТ на развитие ишемических событий у больных с ИБС и наличия корреляционной взаимосвязи ВОРТ с различными факторами, такими как возраст, хроническая почечная недостаточность и генетический полиморфизм CYP2C19.

Стратегия поиска. Поиск источников проводился в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. Глубина поиска составила 15 лет от 2008 по 2022гг. 14 источников литературы содержат важную концептуальную информацию по данной тематике. *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Для анализа было отобрано 60 полнотекстовых статей, прошедших критическую оценку.

Алгоритм отбора литературных источников → Изучение руководств, монографий по теме высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация и анализ материала по данной тематике → Написание статьи.

Результаты и выводы: ВОРТ является фактором риска и предиктором развития атеротромбоза у больных с острым коронарным синдромом или ИБС после стентирования, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, а также является показателем для модификации антиагрегантной терапии на более эффективную для улучшения прогноза больных с ИБС.

Ключевые слова: ВОРТ, клопидогрель, ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, возраст, хроническая болезнь почек, CYP2C19

Abstract

HIGH RESIDUAL REACTIVITY OF PLATELETS AS A PREDICTOR OF ATHEROTHROMBOSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Sholpan B. Zhangelova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

Friba N. Nurmukhammad², <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

Nursultan Nurdinov², <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

¹ Asfendiarov Kazakh National Medical University,
Almaty c., Republic of Kazakhstan;

² International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yasaui,
Turkestan c., Republic of Kazakhstan.

Abstract: Nowadays cardiovascular pathology occupies one of the most common positions in special mortality in the world. High residual reactivity of platelet (HRRT) is a predictor of the development of atherothrombosis in patients with coronary heart disease. And also, based on a large number of studies, an associated relationship was found between age,

chronic kidney disease (CKD), CYP2C19 genetic polymorphism and HRRT, which leads to the development of atherothrombotic events in patients with coronary heart disease (CHD).

Purpose of the study: To analyze sources of literature on issues related to high residual reactivity of platelets, as well as to identify the effect of high residual reactivity of platelets (HRRT) on the development of ischemic events in patients with coronary artery disease and the presence of a correlation between HRRT and various factors, such as age, chronic renal failure, and genetic polymorphism CYP2C19.

Search strategy. The search for sources was carried out in such databases as PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. The search depth was 15 years from 2008 to 2022. 14 literature sources contain important conceptual information on this topic. *Inclusion criteria:* literature reviews, original articles; publications in open access and with full text in English and Russian languages. *Exclusion criteria:* publications of low methodological quality, conference proceedings. In total, the literature review included 60 full-text articles, which were critically evaluated.

Literature selection algorithm → Studying manuals, monographs on the topic of high residual reactivity of platelets in patients with coronary heart disease → Studying articles from journals, scientific collections, dissertations → Systematization and analysis of material on this topic → Writing an article.

Results and conclusions: HERT is a risk factor and predictor of atherothrombosis in patients with acute coronary syndrome or coronary artery disease after stenting, receiving acetylsalicylic acid and clopidogrel, and is also an indicator for modifying antiplatelet therapy to a more effective one to improve the prognosis of patients with coronary artery disease.

Keywords: HRRT, clopidogrel, acetylsalicylic acid, ischemic heart disease, age, chronic kidney disease, CYP2C19.

Түйіндеме

ЖОҒАРЫ ҚАЛДЫҚ ТРОМБОЦИТТЕР РЕАКТИВТІЛІГІ ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ АТЕРОТРОМБОЗДЫҢ БОЛЖАУШЫСЫ РЕТІНДЕ

Шолпан Б. Жангелова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3702-5642>

Фриба Н. Нурмухаммад², <https://orcid.org/0000-0002-6312-4479>

Нурсултан Нурдинов², <https://orcid.org/0000-0001-5341-7211>

¹ С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ Ұлттық медицина университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-Түрік университеті,
Түркістан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Бүгінгі күні жүрек-қан тамырлары патологиясы әлемде өлім құрылымында жетекші орындардың бірін алады. Тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі (HRRT) жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда атеротромбоз дамуының болжамы болып табылады. Сондай-ақ, көптеген зерттеулерге сүйене отырып, жас, созылмалы бүйрек ауруы (ҚБЖ), CYP2C19 генетикалық полиморфизмі және жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) бар осы науқастарда атеротромбоздық құбылыстардың дамуына әкелетін VORT дамуы арасында елеулі байланысты байланыс бар.).

Зерттеу мақсаты: Тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігіне қатысты мәселелер бойынша әдебиет көздеріне талдау жасау, сондай-ақ коронарлық артерия ауруы бар науқастарда ишемиялық құбылыстардың дамуына жоғары қалдық тромбоциттік реактивтіліктің (HRRT) әсерін және корреляцияның болуын анықтау. HRRT және жас, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі және CYP2C19 генетикалық полиморфизмі сияқты әртүрлі факторлар арасында.

Іздеу стратегиясы: Дереккөздерді іздеу PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library сияқты мәліметтер деректі қорларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл болды 2008 жылдан 2022 жылға дейін. 14 әдебиет көздерінде осы тақырып бойынша маңызды концептуалды ақпарат бар. *Қосылу критерийлері:* әдебиеттерге шолулар, түпнұсқа мақалалар; ашық қолжетімділікте және ағылшын және орыс тілдеріндегі толық мәтіні бар жарияланымдар. *Алып тастау критерийлері:* әдістемелік сапасы төмен басылымдар, конференция материалдары. Талдауға 60 толық мәтінді мақалалар қабылданып, сыни тұрғыдан бағаланды.

Әдебиетті таңдау алгоритмі → Жүректің ишемиялық ауруы бар науқастарда тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі тақырыбы бойынша оқу құралдары, монографиялар → Журналдардан, ғылыми жинақтардан, диссертациялардан мақалаларды оқу → Осы тақырып бойынша материалдарды жүйелеу және талдау → Мақала жазу.

Нәтижелер мен қорытындылар: Осылайша, ЖҚТР ацетилсалицил қышқылын және клопидогрелді стенттеуден кейін жедел коронарлық синдромы немесе коронарлық артерия ауруы бар науқастарда атеротромбоздың қауіп факторы және болжаушысы болып табылады, сонымен қатар антиагрегантты емдеуді жақсарту үшін тиімдірек емдеуге өзгерту көрсеткіші болып табылады. коронарлық артерия ауруы бар науқастардың болжамы.

Түйінді сөздер: ЖҚТР, клопидогрел, ацетилсалицил қышқылы, жүректің ишемиялық ауруы, жас, созылмалы бүйрек ауруы, CYP2C19.

Библиографическая ссылка:

Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов в качестве предиктора атеротромбоза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Наука и Здравоохранение. 2023. 3(Т.25). С. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

Zhangelova Sh.B., Nurmukhammad F.N., Nurdinov N. High residual reactivity of platelets as a predictor of atherothrombosis in patients with coronary heart disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 3, pp. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

Жангелова Ш.Б., Нурмухаммад Ф.Н., Нурдинов Н. Жоғары қалдық тромбоциттер реактивтілігі жүректің ишемиялық ауруымен ауыратын науқастардағы атеротромбоздың болжаушысы ретінде // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 3 (Т.25). Б. 185-195. DOI 10.34689/SH.2023.25.3.025

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают одну из лидирующих позиций в структуре смертности во всем мире. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов является предиктором развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, тромбоз стента у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства и нестабильная стенокардия. Множество исследований с аппаратом VerifyNow показали конкретную связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и тромботическими событиями у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) IU [2, 3, 28, 33]. Оптимальный пороговый уровень высокой остаточной реактивности тромбоцитов колебался от 230 IU до 240 IU P2Y12 реактивных единиц, зона терапевтического окна находится на уровне от 95 IU до 240 IU, а также риск кровотечения на уровне меньше 95 IU [1, 60].

На сегодняшний день механизмы возникновения высокой остаточной реактивности тромбоцитов остаются малоизученными и требуют дальнейшего изучения. Но установлено, что на фоне коррекции таких факторов риска, как дислипидемия, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, которые обуславливают активацию тромбоцитов и их повышенную агрегацию, меняется и реактивность тромбоцитов. Также у пациентов с ВОРТ (высокой остаточной реактивностью тромбоцитов) отмечается примерно в 4 раза больший риск развития тромботических осложнений (тромбоза стента, повторный инфаркт миокарда) в течение 30 дней по данным крупнейшего регистра из 8575 пациентов по изучению взаимосвязи между реактивностью тромбоцитов и тромбозом стентов [6].

Целью нашего обзора является выявление влияния высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на развитие ишемических событий у пациентов с ИБС и наличия корреляционной взаимосвязи ВОРТ с различными факторами, такими как возраст, хроническая почечная недостаточность и генетический полиморфизм CYP2C19, что является причиной и фактором риска развития ВОРТ и ишемических событий.

Стратегия поиска. Поиск источников проводился в таких базах данных, как PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, Cochrane Library. Глубина поиска составила 15 лет от 2008 по 2022гг. 14 источников

литературы содержат важную концептуальную информацию по данной тематике. *Критерии включения:* обзоры литературы, оригинальные статьи; публикации в открытом доступе и с полным текстом на английском и русском языках. *Критерии исключения:* публикации низкого методологического качества, материалы конференций. Для анализа было принято 60 полнотекстовых статей, прошедших критическую оценку.

Алгоритм отбора литературных источников → Изучение руководств, монографий по теме высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ишемической болезнью сердца → Изучение статей из журналов, научных сборников, диссертаций → Систематизация и анализ материала по данной тематике → Написание статьи.

Результаты поиска и обсуждения

В настоящее время большинство современных исследований по оценке чувствительности к блокаторам рецептора P2Y12 было выполнено именно с использованием аппарата VerifyNow, что указывает на его высокую специфичность и надежность по сравнению с другими технологиями, такими как световая агрегометрия по Борну, тромбозластография и так далее. Во многих исследованиях доказано, что высокие значения PRU (P2Y12 reaction units) - единицы измерения реактивности тромбоцитов на основании терапии клопидогрелем тесно связаны с развитием ишемических событий, таких как инфаркт миокарда, тромбоз стента, нестабильная стенокардия, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт. Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) у пациентов позволяет выявить высокий риск тромбообразования, который является предиктором риска развития больших коронарных событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ), тромбоз стента, смерть от сердечно-сосудистых патологий и нестабильная стенокардия, а также больных с определенными генетическими аллелями CYP2C19*2, CYP2C19*3 с нулевой ферментативной активностью и низким метаболизмом клопидогреля, который способствует развитию ВОРТ, что позволяет выявить причины и механизмы возникновения ВОРТ и провести больным с данной патологией индивидуальную и эффективную коррекцию антиагрегантной терапии, учитывая их гендерные, возрастные, генетические и популяционные особенности [20, 21, 30, 48].

Определение ВОРТ у больных с ИБС и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) позволяет выявить высокий риск тромбообразования и

развития неблагоприятных ишемических событий, а также подобрать соответствующую антиагрегантную терапию с целью профилактики тромбозов стента, нестабильной стенокардии и повторного инфаркта миокарда, инсультов и улучшения отдаленного прогноза больных с ИБС, получающих двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом [8, 9, 40, 42].

Определение ВОРТ после терапии клопидогрелем является основным маркером для выявления высокого риска сердечной смертности и тромбоза стента, а также повторного инфаркта миокарда у пациентов с ИБС после стентирования с лекарственным покрытием и учитывается при выборе соответствующей антиагрегантной терапии [1, 52, 53]. ВОРТ на фоне двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) часто встречается в реальной клинической практике у больных с ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий с лекарственным покрытием [35,57,59]. Рутинное использование оптической световой агрегометрии на фоне ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной антиагрегантной терапии (более эффективную) [32,39,41]. У пациентов с более выраженным коронарным атеросклерозом, в особенности наличием многососудистого поражения коронарного русла более высокая степень развития ВОРТ, который является высоким риском развития перипроцедурного инфаркта миокарда, что свидетельствует о необходимости агрессивной антиагрегантной терапии у этих больных [54,55,58]. Исследовали определяли ВОРТ методом VerifyNow, который выявляет как риск развития тромбообразования, так и кровотечения с дополнительным определением наличия резистентности к ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелю, с оценкой PRU (единица реактивности тромбоцитов), которая была в пределах нормального значения - до 240 [46, 60].

ВОРТ и генетический полиморфизм.

В западных странах было продемонстрировано, что у пациентов, несущих потерю по крайней мере одной аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 наблюдается развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов и они подвержены высокому риску развития сердечно-сосудистых событий несмотря на прием клопидогреля. С другой стороны, помимо гена CYP2C19*2, вариант аллели CYP2C19*3 был зарегистрирован в Азии, как ген, генерирующий ферментный белок с нулевой активностью [38,60]. Это свидетельствует о том, что при лечении ВОРТ необходимо обязательно провести генетическое исследование на наличие и активность аллелей генов CYP2C19*2, CYP2C19*3, приводящее к снижению антиагрегантной активности клопидогреля и выявить группы пациентов, которым необходимо провести более эффективную антитромботическую терапию тикагрелолом, учитывая при этом не только гендерные, генетические, но и возрастные, и популяционные особенности [37,51].

Также считается, что различные клинические факторы и полиморфизм генов CYP2C19 влияют на развитие высокой остаточной реактивности на фоне ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем [44,60]. На основании этих данных отмечено, что генетический полиморфизм, особенно CYP2C19*2, CYP2C19*3 связаны с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и с низким метаболизмом клопидогреля, что связано с продуцируемостью ферментного белка с нулевой активностью, который является высоким фактором риска развития тромботических событий, вследствие отсутствия фермента у данных больных, который отвечает за процесс ферментации и метаболизма клопидогреля через печень, обеспечивая при этом полное поступление лекарственного препарата в кровь для эффективного действия на агрегацию тромбоцитов. В данной литературе исследование проводилось 201 пациентам корейской популяции с целью выявления влияния генотипа CYP2C19 на развитие высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с ИБС, получающих двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. В результате отмечалась более низкая частота развития ВОРТ у пациентов, находящихся на двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) по сравнению с пациентами, получающих монотерапию ацетилсалициловой кислотой. У групп больных, которые имели вариант аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 не наблюдалось уменьшения высокой реактивности тромбоцитов несмотря на получение ими двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, что свидетельствует о высокой связи генов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 с развитием ВОРТ и больших коронарных событий. Также в дальнейшем данные пациенты были разделены на 2 группы по длительности терапии: на > 7 дней и на < 7 дней лечения антиагрегантами. В итоге отмечалось что у больных с аллелями гена CYP2C19*2 и CYP2C19*3 уровень высокой остаточной реактивности тромбоцитов уменьшался при более длительном лечении (более 7 дней) по сравнению с группами без наличия аллелей данного гена, которые проходили терапию менее 7 дней. Таким образом генетический полиморфизм CYP2C19 влияет на развитие ВОРТ и тромботических событий, а также на развитие резистентности к ДАТ ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем, что требует большей продолжительности лечения по сравнению с другими группами больных [60]. Выявление генетических аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 требует назначения более сильных эффективных лекарственных препаратов (антиагрегантов) и более длительной терапии по сравнению с больными без активности и наличия данных аллелей гена.

Отмечается, что неадекватное ингибирование агрегации тромбоцитов связано с высоким риском развития ишемических событий вследствие различной ответной реакции на клопидогрель, особенно плохая ответная реакция связана с CYP2C19*2 и CYP2C19*3 вариантами, полом, возрастом, наличием сахарного

диабета, лекарственным взаимодействием и нарушением функции почек [19,43,50].

ВОРТ у пациентов с ХБП на гемодиализе.

Пациенты с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе ассоциированы с развитием высокой остаточной реактивностью тромбоцитов, что приводит к развитию больших серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений после имплантации стента с лекарственным покрытием, несмотря на двойную антиагрегантную терапию [22]. Кроме того, несколько исследований показали, что проведение гемодиализа у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, может приводить к развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов из-за контакта крови с мембраной диализатора, использования гепарина, скорости оборота тромбоцитов, плохой биодоступности препарата, нарушения свертывания крови и многих других внешних факторов, таких как уремия, анемия и различный метаболизм клопидогреля [14]. В данной статье больные были разделены на две основные группы: пациенты с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и больные с низким СКФ, это как правило больные с наличием хронической болезни почек (ХБП) разных стадий. Обе группы пациентов получали двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. В итоге у пациентов с низкой СКФ и ХБП развивалась высокая остаточная реактивность тромбоцитов по сравнению с больными с нормальной СКФ и без патологии почек. Дальнейшее исследование показало высокую частоту развития больших кардиальных событий, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с наличием ХБП и ВОРТ в течение 1 года, по сравнению с другой группой без ВОРТ и патологии почек [27]. В другой статье рассматриваются пациенты с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе. Больные с терминальной ХПН, находящиеся на гемодиализе более подвержены развитию высокой остаточной реактивности тромбоцитов и неблагоприятных клинических исходов после имплантации стентов с лекарственным покрытием несмотря на получение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Всего было исследовано 142 пациентов, из которых только 28 больных с терминальной ХПН получали гемодиализ, которым проводили оптическую спиральную компьютерную томографию для выявления больших кардиальных событий и определяли ответную реакцию на клопидогрель путем оценки PRU (P2Y12 единица реактивности тромбоцитов) после 8 месяцев лечения ДАТ. В результате PRU (единица реактивности тромбоцитов) была намного выше у пациентов с терминальной ХПН, получающих гемодиализ, чем у больных с ХПН без гемодиализа, несмотря на то что обе группы исследуемых имели одинаковое соотношение цитохрома P450 C19 генотипа после имплантации стента с лекарственным покрытием. В

итоге исследования отмечается связь терминальной ХПН и гемодиализа с развитием резистентности к антиагрегантной терапии, особенно клопидогрелем, а также с развитием высокой остаточной реактивности тромбоцитов и атеротромботических событий в течение 1 года, таких как смерть от сердечно-сосудистой патологии, острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, таргетное поражение сосудов и сосудистая реваскуляризация, а также ретромбоз стента несмотря на проведение имплантации стента с лекарственным покрытием и проведением двойной антиагрегантной терапии с целью профилактики тромботических осложнений данным группам больных [22]. У пациентов с наличием ВОРТ необходимо проведение обязательного исследования функции почек с целью выявления ХБП на разных стадиях и ХПН, чтобы оценить степень и риск развития атеротромботических осложнений, а также тщательного и эффективного назначения сильных антиагрегантных препаратов для улучшения отдаленного прогноза у данных больных.

По *Angiolillo D.J. и др.*, было продемонстрировано определение функции агрегации тромбоцитов методом оптической световой агрегометрии и выявлено, что ухудшение функции почек имела ассоциированную связь с развитием ВОРТ у пациентов с сахарным диабетом, которые получали двойную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем не менее 30 дней [5]. Одним из осложнений сахарного диабета является ухудшение функции почек и развитие диабетической полинейропатии и ХБП, что также может привести к развитию ВОРТ и тромботических осложнений у больных с ИБС на фоне ДАТ. Поэтому при выявлении сахарного диабета необходимо исследовать скорость клубочковой фильтрации и агрегационную функцию тромбоцитов, чтобы предотвратить развитие ВОРТ и атеротромботических событий у данных больных.

Более того, процент неадекватного ингибирования агрегации тромбоцитов у пациентов на терминальной 5 стадии хронической почечной недостаточности был выше по сравнению с больными с умеренной почечной недостаточностью [29]. Механизмы развития больших кардиальных событий у пациентов с хронической почечной недостаточностью достаточно сложны и требуют дальнейшего углубленного изучения. Высокие уровни тканевого фактора роста и фибриногена в ткани способна запустить каскад коагуляционного процесса, увеличивать степень тромбоцитоза в крови, вследствие увеличения агрегации тромбоцитов в уремической среде. В дополнении, также была обнаружена атеросклеротическая бляшка, занимающая основную и большую часть в составе некротического ядра и составляющая меньшую часть фиброзной ткани у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которое может увеличивать риск развития инфаркта миокарда, тромбоза стента и других кардиальных событий из-за неустойчивости атеросклеротической бляшки [13,15,18,25]. Металлопротеиназы циркулирующие в крови приводят к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки и распространению оторванного тромба с током крови к

различным органам и тканям, в особенности к сердцу и мозгу, а также к крупным и мелким сосудам приводя к развитию тромбоза, обширному инфаркту миокарда, нестабильной стенокардии, инсульту и смерти от сердечно-сосудистой патологии (Рисунок 1). Кроме того, у пациентов с ХБП на разных стадиях наблюдается повышенная активность тромбоцитов в отличие от больных без ХБП. Одноцентрованное клиническое исследование показало, что необходима разная тактика лечения антиагрегантами в зависимости от стадии хронической почечной недостаточности: легкой,

средней и тяжелой степеней. Также по данным исследования видно, что тикагрелол более эффективнее и быстрее ингибирует агрегацию тромбоцитов у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе по сравнению с клопидогрелем. Хотя низкая доза прасугреля имеет хороший антиагрегантный эффект чем клопидогрель, этот препарат не оказывает значительного улучшения в развитии ВОРТ у больных с терминальной ХПН, находящихся на гемодиализе [23,36].

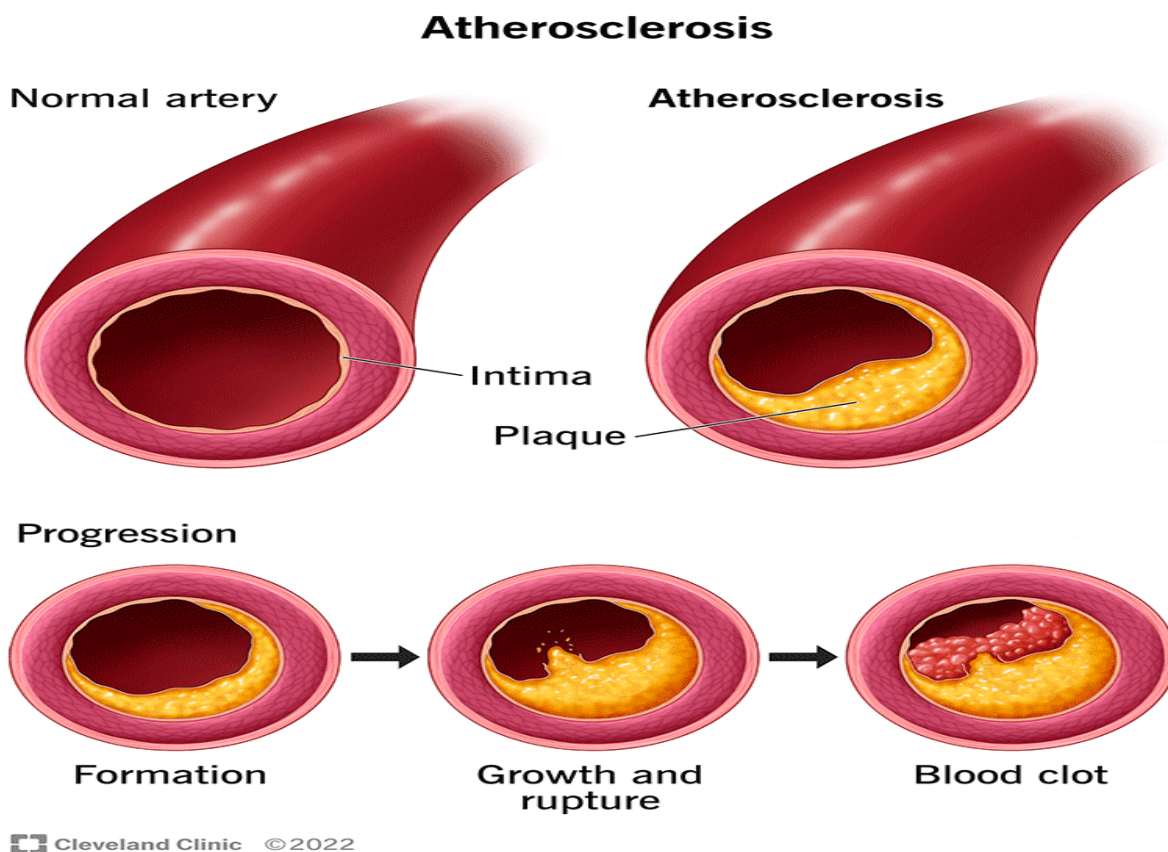


Рисунок 1. Атеросклероз. Разрыв атеросклеротической бляшки и формирование тромба.
[<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/16753-atherosclerosis-arterial-disease>].

ВОРТ и возраст.

У пациентов получающих двойную антиагрегантную терапию, чем выше возраст, тем выше независимая связь с низкой эффективностью антагонистов аденозиндифосфатазы (АДФ) и высокий уровень развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов несмотря на лечение клопидогрелем или тикагрелолом [49,56]. Отмечается, что пациенты старшего возраста более подвержены развитию ВОРТ, атеротромботических событий и устойчивости к двойной антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом в отличие от пациентов более молодого возраста. Поэтому при назначении терапии при развитии вышеуказанных состоянии необходимо обязательно учитывать возраст больного и риски развития ВОРТ и коронарных осложнений.

Вышеуказанные исследования указывают на то, что пациенты с ВОРТ имеют более выраженный

коронарный атеросклероз и находятся в зоне высокого риска развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии и тромбоза стента, что является основанием считать, что ВОРТ является маркером определения риска развития больших коронарных событий и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому пациенты с ВОРТ требуют тщательного подбора антиагрегантной терапии для предотвращения коронарных событий и улучшения прогноза у данных больных. Немаловажно отметить, что ВОРТ имеет значительную прямую корреляционную связь с такими факторами риска как возраст, хроническая почечная недостаточность и гемодиализ, генетический полиморфизм, в особенности аллелей *CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, что связано с низким метаболизмом клопидогреля в связи с низкой продуцируемостью ферментного белка. Данные генетические аллели были изучены в корейской, китайской и во многих других популяциях. Не

изученными остаются особенности распределения данных аллелей и их влияния на ВОРТ в казахстанской популяции, на сколько часто встречается низкий ответ на клопидогрель в составе двойной антиагрегантной терапии в казахстанской популяции.

У пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию пожилой возраст независимо связан со сниженной эффективностью антагонистов Аденозиндифосфатазы (АДФ) и высоким риском развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов независимо от терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем или тикагрелолом [4]. Последние сведения подтверждают наличие значительной связи и влияния пожилого возраста на развитие ВОРТ несмотря на терапию ДАТ (клопидогрелем или тикагрелолом). Данный факт свидетельствует о том, что возраст является одним из предикторов и факторов риска развития ВОРТ и резистентности к двойной антиагрегантной терапии.

Оптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов представляет собой ключевой момент в терапии больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно в эту эпоху имплантации стентов с лекарственным покрытием и технологических усовершенствованных методов лечения, которые расширяют круг показаний для проведения чрескожной коронарной реваскуляризации на большее количество пациентов [10, 11, 12]. На сегодняшний день оптимальной терапией данных больных является двойная антиагрегантная терапия ацетилсалициловой кислотой и тикагрелолом. На практике же наиболее часто используется комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля у пациентов с ИБС после стентирования коронарных сосудов с лекарственным покрытием, что требует изучения процессов метаболизма и расщепления клопидогреля, которое тесно связано с развитием ВОРТ, коронарных событий, гендерными, возрастными, генетическими и популяционными особенностями.

На основании последних данных, недавно появились доказательства о наличии особенной связи между повышенной реактивностью тромбоцитов и плохой ответной реакцией на лечение клопидогрелем среди пожилых пациентов, тем самым подчеркивая, что в этой группе людей риск тромбообразования также может быть более повышен в отличие от молодых групп населения [16, 47]. Механизмы развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов и устойчивости к антиагрегантной терапии, в особенности к клопидогрелю недостаточно изучены, возможно имеется определенная связь с гормональными перестройками организма в пожилом возрасте, а также изменением реактивности тромбоцитов. Все данные процессы требуют дальнейшего проведения исследования и изучения.

Действительно, возникновение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), несмотря на двойную антиагрегантную терапию, была связана с 2-9-кратным увеличением риска острых ишемических событий у больных с острым коронарным синдромом или после коронарного стентирования [7, 45]. Непосредственно ВОРТ является предиктором

развития атеротромботических событий у пациентов с ИБС после коронарного стентирования и требует назначения эффективной двойной антиагрегантной терапии.

В двух недавних исследованиях сравнивалась реактивность тромбоцитов и уровень ВОРТ между пациентами пожилого и молодого возраста. По Гремелю и другие, была проведена оценка населения в количестве 191 больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и получивших нагрузочную дозу клопидогреля 300 мг перед стентированием. Они продемонстрировали более высокий уровень развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов при лечении 49 пациентов в возрасте ≥ 75 лет, которое было подтверждено различными агрегационными тестами путем световой оптической агрегометрии [16]. Противоположные результаты, однако, были обнаружены Прайсом и соавторами, которые сообщили, что старший возраст не влияет на аденозиндифосфат (АДФ)-опосредованную реактивность тромбоцитов во время постоянной терапии клопидогрелем в составе ДАТ [38]. Имеется ассоциированная связь между пожилым возрастом и развитием ВОРТ, а также развитием коронарных событий. Поэтому увеличение возраста, а именно пожилой возраст является фактором риска развития ВОРТ и ишемических тромбозов, что требует более тщательного скрининга и наблюдения пожилых групп населения.

Целью исследования *Verdoia M.* [54], явилось определение влияния старшего возраста на функцию агрегации тромбоцитов и выявление высокой остаточной реактивности тромбоцитов с наличием резистентности несмотря на получение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем или тикагрелолом. Проводилось исследование 494 пациентов, получающих ДАТ, которым определяли оценку агрегационной функции тромбоцитов в течение 30-90 дней терапии путем проведения импедансной агрегометрии цельной крови, при котором ВОРТ рассматривалась для значений теста $ASPI > 862 AU \cdot \text{мин}$ (для ацетилсалициловой кислоты), и аденозиндифосфата (АДФ) тестовые значения $> 417 AU \cdot \text{мин}$ (для антагонистов АДФ). Почти половина пациентов было в возрасте более 70 лет. В итоге отмечается АДФ-ассоциированное увеличение агрегации тромбоцитов наравне с увеличением возраста, в то время как не наблюдалось никакого различия в ответной реакции на ацетилсалициловую кислоту. Отмечается низкая эффективность антагонистов АДФ среди практически 117 пациентов пожилого возраста с наличием ВОРТ. Такие же результаты наблюдались среди пациентов, принимающих клопидогрель или тикагрелол. В итоге у пациентов пожилого возраста старше 70 лет, получающих ДАТ ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель или тикагрелол наблюдалась низкая эффективность к антагонистам АДФ и P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов, а также высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов, преимущественно на клопидогрель и тикагрелол [17,

56]. В итоге видно, что пациенты пожилого возраста обладают резистентностью к антагонистам АДФ и P2Y₁₂ рецептором тромбоцитов в отличие от молодого возраста и требуют более тщательного назначения препаратов для данных групп для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза.

Имеется информация, что кроме пожилого возраста, атеросклероза коронарных сосудов, хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности с гемодиализом, а также гендерных, генетических (СУР2С19*2 и СУР2С19*3) и популяционных особенностей имеются множество факторов риска и предикторов, которые участвуют в механизмах развития высокой остаточной реактивности тромбоцитов с последующим развитием серьезных коронарных осложнений, требующих дальнейшего углубленного изучения.

Выводы

Таким образом, ВОРТ является фактором риска и предиктором развития атеротромбоза у больных с острым коронарным синдромом или ИБС после стентирования, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель или тикагрелол, а также является показателем для модификации антиагрегантной терапии на более эффективную для улучшения прогноза и качества жизни больных с ИБС для предотвращения развития повторных ишемических событий.

Изменение и коррекция терапии в старших возрастных группах, у пациентов с хронической болезнью почек на разной стадии или с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, носителей генетического полиморфизма, в особенности аллелей СУР2С19*2, СУР2С19*3, путем достижения целевых индикаторов лечения при дислипидемии, артериальной гипертензии возможно улучшат реактивность тромбоцитов, путем снижения их агрегации, что тоже играет определяющую роль в профилактике развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза и качества жизни данных больных.

Данные направления исследований представляют научный интерес в казахстанской популяции и требуют дальнейшего углубленного изучения.

Вклад авторов: Все авторы в равной мере принимали участие в поиске, проведении анализа литературных источников и написании разделов статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Жангелова Ш.Б., Куанышбекова Р.Т., Капсултанова Д.А., Сафарова И.М., Нурмухаммат Ф.Н., Умирбекова Л.Ж. К оценке эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вестник КазНМУ. 2020. №4. С.114-118.

2. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ибс, получающих антиагреганты // Российский кардиологический журнал 2015. 3 (119): 25–34. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34> (Дата обращения: 10.07.2023)

3. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию / Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014. 10(6):679-687

4. Ang L., Thani K.B., Ilapakurti M., Lee M.S., Palakodeti V., Mahmud E. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention // J Am Coll Cardiol. 2013 Jan 8;61(1):23-34. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.037. PMID: 23287370.

5. Angiolillo D.J., Bernardo E., Capodanno D. et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy // J Am Coll Cardiol. 2010. 55(11):1139-1146.

6. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, Abola MT, Branch KRH, Keltai K, Bhatt DL, Verhamme P, Fox KAA, Cook-Bruno N, Lanius V, Connolly SJ, Yusuf S. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial // J Am Coll Cardiol. 2018 May 22;71(20):2306-2315. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.008. Epub 2018 Mar 11. PMID: 29540326.

7. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T., Deneer V.H., Harmsze A.M., van der Heyden J.A., Rensing B.J., Suttrop M.J., Hackeng C.M., ten Berg J.M. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation // JAMA 2010; 303: 754–62.

8. Cha J.K., Park H.S., Nah H.W., Kim D.H., Kang M.J., Choi J.H., Huh J.T., Suh H.K. High residual platelet reactivity (HRPR) for adenosine diphosphate (ADP) stimuli is a determinant factor for long-term outcomes in acute ischemic stroke with anti-platelet agents: The meaning of HRPR after ADP might be more prominent in large atherosclerotic infarction than other subtypes of AIS // J Thromb Thrombolysis. 2016 Jul. 42(1):107-17. doi: 10.1007/s11239-015-1304-5. PMID: 26680778.

9. Damman P., Varenhorst C., Koul S. et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]) // Am J Cardiol. 2014, 113: 64e69.

10. De Luca G., Suryapranata H., Marino P. Reperfusion strategies in acute ST-elevation myocardial

infarction: an overview of current status // *Prog Cardiovasc Dis* 2008. 50: 352–82.

11. De Luca G., Verdoia M., Schaffer A., Suryapranata H., Parodi G., Antoniucci D., Marino P. Switching from high-dose clopidogrel to prasugrel in ACS patients undergoing PCI: a single-center experience // *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 388–94.

12. Di Lorenzo E., Sauro R., Varricchio A., Capasso M., Lanzillo T., Manganelli F., Carbone G., Lanni F., Pagliuca M.R., Stanco G., Rosato G., Suryapranata H., De Luca G. Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial // *JACC Cardiovasc Interv.* 2014. 7: 849–56.

13. Dracoulakis M.D.A., Gurbel P., Cattaneo M., Martins H.S., Nicolau J.C., Kalil Filho R. High Residual Platelet Reactivity during Aspirin Therapy in Patients with Non-St Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: Comparison Between Initial and Late Phases // *Arq Bras Cardiol.* 2019 Aug 15;113(3):357-363. doi: 10.5935/abc.20190146. PMID: 31432979; PMCID: PMC6882399.

14. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/eh375.DC1/eh375supp.pdf>.

15. Gremmel T., Kopp C.W., Eichelberger B., Koppensteiner R., Panzer S. Sex differences of leukocyte-platelet interactions and on-treatment platelet reactivity in patients with atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2014 Dec. 237(2):692-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.095. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25463107.

16. Gremmel T., Steiner S., Seidinger D., Koppensteiner R., Panzer S., Kopp C.W. Adenosine diphosphate-inducible platelet reactivity shows a pronounced age dependency in the initial phase of antiplatelet therapy with clopidogrel // *J Thromb Haemost* 2010; 8: 37–42.

17. Guo L.Z., Kim M.H., Jin C.D., Lee J.Y., Yi S.J., Park M.K., Cho Y.R., Park T.H. Comparison of pharmacodynamics between low dose ticagrelor and clopidogrel after loading and maintenance doses in healthy Korean subjects // *Platelets*. 2014. 2: 1–7.

18. Guo Y., Zhao J., Zhang Y., Wu L., Yu Z., He D., Huang H., Qu W., Luo X. Triglyceride glucose index influences platelet reactivity in acute ischemic stroke patients // *BMC Neurol.* 2021 Oct 26;21(1):409. doi: 10.1186/s12883-021-02443-x. PMID: 34702218; PMCID: PMC8549262.

19. Joo H.J., Ahn S.G., Park J.H. et al. Effects of genetic variants on platelet reactivity and one-year clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective multicentre registry study // *Sci Rep.* 2018;8(1):1229.

20. Kamran H., Jneid H., Kayani W.T., Virani S.S., Levine G.N., Nambi V., Khalid U. Oral Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: A Review // *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1545-1555. doi: 10.1001/jama.2021.0716. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):190. PMID: 33877270.

21. Kim Y.G., Suh J.W., Yoon C.H., Oh I.Y., Cho Y.S., Youn T.J., Chae I.H., Choi D.J. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):445-53. doi: 10.5551/jat.20156. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24430786.

22. Konishi A., Shinke T., Otake H., Takaya T., Osue T., Kinutani H., Kuroda M., Takahashi H., Terashita D., Hirata K. Impact of residual platelet reactivity under clopidogrel treatment for lesions and the clinical outcome after drug-eluting stent implantation in patients with hemodialysis // *J Cardiol.* 2016 Jun;67(6):531-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2015.07.014. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26299610.

23. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes // *Eur Heart J.* 2020 Jan 14. 41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PMID: 31504439.

24. Lee S., Wadowski P.P., Hoberstorfer T., Weikert C., Pultar J., Kopp C.W., Panzer S., Gremmel T. Decreased Platelet Inhibition by Thienopyridines in Hyperuricemia // *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Feb. 35(1):51-60. doi: 10.1007/s10557-020-07058-x. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845391; PMCID: PMC7808981.

25. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Angiolillo D.J., Giusti B., Marcucci R., Abbate R., Bellandi F. High-dose atorvastatin on the pharmacodynamic effects of double-dose clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary interventions: The ACHIDO (Atorvastatin and Clopidogrel High DOse in stable patients with residual high platelet activity) study // *JACC Cardiovasc Interv.* 2013 Feb;6(2):169-79. doi: 10.1016/j.jcin.2012.09.013. PMID: 23428009.

26. Li J., Pan Y., Xu J., Li S., Wang M., Quan K., Meng X., Li H., Lin J., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang Y. CNSR-III Investigators. Residual Inflammatory Risk Predicts Poor Prognosis in Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack Patients // *Stroke*. 2021 Aug;52(9):2827-2836. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033152. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34281380.

27. Li Q., Chen Y., Liu Y., Yu L., Zheng J., Sun Y. Impact of renal function on residual platelet reactivity and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome treated with clopidogrel // *Clin Cardiol.* 2021 Jun;44(6):789-796. doi: 10.1002/clc.23588. Epub 2021 May 12. PMID: 33978269; PMCID: PMC8207985.

28. Mencarini T., Roka-Moiia Y., Bozzi S., Redaelli A., Slepian M.J. Electrical impedance vs. light transmission aggregometry: Testing platelet reactivity to antiplatelet drugs using the MICELI POC impedance aggregometer as compared to a commercial predecessor // *Thromb Res.* 2021 Aug. 204:66-75. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.021. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34147831.

29. Muller C, Caillard S., Jesel L. et al. Association of estimated GFR with platelet inhibition in patients treated with clopidogrel // *Am J Kidney Dis.* 2012;59(6):777-785.

30. Nie X.Y., Li J.L., Zhang Y., Xu Y., Yang X.L., Fu Y., Liang G.K., Lu Y., Liu J., Shi L.W. Haplotype of platelet receptor P2RY12 gene is associated with residual clopidogrel on-treatment platelet reactivity // *J Zhejiang Univ*

- Sci B. 2017 Jan.;18(1):37-47. doi: 10.1631/jzus.B1600333. PMID: 28070995; PMCID: PMC5260476.
31. Parodi G., Bellandi B., Comito V., Capodanno D., Valenti R., Marcucci R., Carrabba N., Migliorini A., Gensini G.F., Abbate R., Antoniucci D. Residual platelet reactivity and outcomes with 5 mg prasugrel therapy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Int J Cardiol* 2014; 176: 874–7.
32. Parodi G., Marcucci R., Valenti R., Gori A.M., Migliorini A., Giusti B., Buonamici P., Gensini G.F., 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 Sep 21;306(11):1215-23. doi: 10.1001/jama.2011.1332. PMID: 21934054.
33. Pedersen O.B., Pasalic L., Grove E.L., Kristensen S.D., Hvas A.M., Nissen P.H. Advanced Flow Cytometry Using the SYTO-13 Dye for the Assessment of Platelet Reactivity and Maturity in Whole Blood // *Methods Protoc*. 2023 Jan 13;6(1):8. doi: 10.3390/mps6010008. PMID: 36648957.
34. Pettersen A.A., Arnesen H., Seljeflot I. A brief review on high on-aspirin residual platelet reactivity // *Vascul Pharmacol*. 2015 Apr-Jun;67-69:6-9. doi: 10.1016/j.vph.2015.03.018. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25869498.
35. Pettersen A.A., Seljeflot I., Abdelnoor M., Arnesen H. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) // *J Am Heart Assoc*. 2012 Jun;1(3):e000703. doi: 10.1161/JAHA.112.000703. Epub 2012 Jun 22. PMID: 23130135; PMCID: PMC3487336.
36. Poh X.Y., Loh F.K., Friedland J.S., Ong C.W.M. Neutrophil-Mediated Immunopathology and Matrix Metalloproteinases in Central Nervous System – Tuberculosis // *Front Immunol*. 2022 Jan 12;12:788976. doi: 10.3389/fimmu.2021.788976. PMID: 35095865; PMCID: PMC8789671.
37. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R., Valencia R., Stinis C.T., Levisay J.P., Ernst A., Sawhney N.S., Schatz R.A., Teirstein P.S. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation // *Eur Heart J*. 2008 Apr;29(8):992-1000. doi: 10.1093/eurheartj/ehn046. Epub 2008 Feb 10. PMID: 18263931.
38. Price M.J., Nayak K.R., Barker C.M., Kandzari D.E., Teirstein P.S. Predictors of heightened platelet reactivity despite dual-antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol* 2009; 103: 1339–43.
39. Puchinyan N.F., Furman N.V., Dolotovskaya P.V., Malinova L.I. High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2016. 12(4). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390> (Дата обращения: 10.04.2023)
40. Qureshi A.I., Jahngir M.U., Qualls K., Akinci Y., Lobanova I., Liaqat J., Gao X., Akhtar I.N., Kraus J., Uzun G., French B., Siddiq F., Ramiro Gomez C. The Effect of Ticagrelor on Platelet Reactivity in Patients with Clopidogrel Resistance Undergoing Neuroendovascular Procedures // *J Neuroimaging*. 2020 May;30(3):327-334. doi: 10.1111/jon.12714. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301181.
41. Rosińska J., Maciejewska J., Narożny R., Kozubski W., Łukasik M. Association of platelet-derived microvesicles with high on-treatment platelet reactivity in convalescent ischemic stroke patients treated with acetylsalicylic acid // *Wiad Lek*. 2019 Aug 31.72(8):1426-1436. PMID: 31999906.
42. Roule V., Heudel T., Lemaitre A., Bignon M., Ardouin P., Sabatier R., Blanchart K., Beygui F. Residual platelet reactivity after pre-treatment with ticagrelor prior to primary percutaneous coronary intervention is associated with suboptimal myocardial reperfusion // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Aug 12:2048872619860214. doi: 10.1177/2048872619860214. Epub ahead of print. PMID: 33609114.
43. Samos M., Fedor M., Kovar F., Mokan M., Bolek T., Galajda P., Kubisz P., Mokan M. Type 2 Diabetes and ADP Receptor Blocker Therapy // *J Diabetes Res*. 2016;2016:6760710. doi: 10.1155/2016/6760710. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26824047; PMCID: PMC4707344.
44. Schrick D., Molnar T., Tokes-Fuzesi M., Molnar A., Ezer E. Circulating Microvesicles in Convalescent Ischemic Stroke Patients: A Contributor to High-On-Treatment Residual Platelet Reactivity? // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2022 May 16;27(5):158. doi: 10.31083/j.fbl2705158. PMID: 35638425.
45. Sibbing D., Braun S., Morath T., Mehilli J., Vogt W., Schomig A., Kastrati A., von Beckerath N. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drugeluting stent thrombosis // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53: 849–56.
46. Siller-Matula J.M., Gruber C., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Delle-Karth G., Grohs K., Podczeck-Schweighofer A., Christ G. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *Clin Sci (Lond)* 2015; 128: 121–30.
47. Silvain J., Cayla G., Hulot J.S., Finzi J., Kerneis M., O'Connor S.A., Bellemain-Appaix A., Barthelemy O., Beygui F., Collet J.P., Montalescot G. High on-thienopyridine platelet reactivity in elderly coronary patients: the senior-platelet study // *Eur Heart J* 2012; 33: 1241–9.
48. Tang N., Yin S., Sun Z., Xu X., Qin J. The relationship between on-clopidogrel platelet reactivity, genotype, and post-percutaneous coronary intervention outcomes in Chinese patients // *Scand J Clin Lab Invest*. 2015 May. 75(3):223-9. doi: 10.3109/00365513.2014.993696. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25594796.
49. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. For the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding // *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.
50. Tesfamariam B. Impact of Reticulated Platelets on Platelet Reactivity in Neonates // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021 Nov;26(6):585-592. doi:

10.1177/10742484211041238. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34420426.

51. Valenti R, Marcucci R., Capodanno D., De Luca G., Migliorini A., Gori A.M., et al. Residual platelet reactivity to predict long-term clinical outcomes after clopidogrel loading in patients with acute coronary syndromes: comparison of different cutoff values by light transmission aggregometry from the responsiveness to clopidogrel and stent thrombosis 2-acute coronary syndrome (RECLOSE 2-ACS) study // *J Thromb Thrombolysis*. 2015 Jul;40(1):76-82. doi: 10.1007/s11239-014-1159-1. PMID: 25502874.

52. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Nardin M., Barbieri L., Schaffer A. et al. Mean platelet volume and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor // *Expert Opin Pharmacother*. 2015. 16: 1739–47.

53. Venetsanos D., Sederholm Lawesson S., Swahn E., Alfredsson J. Chewed ticagrelor tablets provide faster platelet inhibition compared to integral tablets: The inhibition of platelet aggregation after administration of three different ticagrelor formulations (IPAAD-Tica) study, a randomised controlled trial // *Thromb Res*. 2017 Jan;149:88-94. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.013. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27773347.

54. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R., Nardin M., Barbieri L., Schaffer A., Bellomo G., Marino P., Suryapranata H., De Luca G. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Platelet Larger Cell Ratio and High-on-Treatment Platelet Reactivity During Dual Antiplatelet Therapy // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29(5):443-50. doi: 10.1007/s10557-015-6616-3. PMID: 26428927.

55. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Parathyroid Hormone Levels and High-Residual Platelet Reactivity in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy With Acetylsalicylic Acid and Clopidogrel or Ticagrelor // *Cardiovasc Ther*. 2016 Aug;34(4):209-15. doi: 10.1111/1755-5922.12188. PMID: 27086085.

56. Verdoia M., Pergolini P., Rolla R. et al. Advanced age and high-residual platelet reactivity in patients receiving dual antiplatelet therapy with clopidogrel or ticagrelor // *J Thromb Haemost*. 2016 Jan;14(1):57-64. doi: 10.1111/jth.13177. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26512550

57. Gori A.M., Cesari F., Marcucci R., Giusti B., Paniccia R., Antonucci E., Gensini G.F., Abbate R. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is associated with platelet aggregability in acute coronary syndrome patients // *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):255-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.001. Epub 2008 Apr 11. PMID: 18486134.

58. Wang Z., Gao F., Men J., Yang J., Modi P., Wei M. Polymorphisms and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting // *Scand*

Cardiovasc J. 2013 Aug;47(4):194-9. doi: 10.3109/14017431.2013.800640. Epub 2013 May 31. PMID: 23688183.

59. Warlo E.M.K., Pettersen A.R., Arnesen H., Seljeflot I. vWF/ADAMTS13 is associated with on-aspirin residual platelet reactivity and clinical outcome in patients with stable coronary artery disease // *Thromb J*. 2017 Nov 22;15:28. doi: 10.1186/s12959-017-0151-3. PMID: 29200971; PMCID: PMC5700557.

60. Yamamoto K., Hokimoto S., Chitose T., Morita K., Ono T., Kaikita K., Tsujita K., Abe T., Deguchi M., Miyagawa H., Saruwatari J., Sumida H., Sugiyama S., Nakagawa K., Ogawa H. Impact of CYP2C19 polymorphism on residual platelet reactivity in patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy // *J Cardiol*. 2011 Mar;57(2):194-201. doi: 10.1016/j.jjcc.2010.10.007. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21168310.

References:

1. Zangelova Sh.B., Kuanyshebekova R.T., Kapsultanova D.A., Safarova I.M., Nurmuhammat F.N., Umirbekova L.J. K otsenke effektivnosti antiagregantnoi terapii u patsientov s ishemicheskoi bolesniyu serdtsa [Evaluation of antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of the Kaznmu] 2020. №4. pp.114-118. [in Russian].

2. Komarov A.L., Panchenko E.P. Testirovanie funktsii trombocitov dlya otsenki riska trombozov i krvotechenii u bolnykh IBS, poluchaushikh antiagreganty. [Testing of platelet function for assessment of the risk of thrombosis and bleeding in patients with coronary artery disease receiving antiplatelet agents]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2015. 3(119), 25-34. [in Russian].

3. Rol testirovaniya funktsionalnoi aktivnosti trombocitov v profilaktike serdechno-sosudistykh oslozhenii u bolnykh, poluchaushikh antitrombotarnuyu terapiyu [The role of testing the functional activity of platelets in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy] / *Zaklyuchenie mezhdistsiplenarnogo Soveta Ekspertov Rossiiskogo obshchestva angiologov i sosudistykh khirurgov, Rossiiskogo nauchnogo obshchestva spetsialistov po roentgen endovaskuliyarnoi diagnostike i lecheniyu. Natsionalnoi assotsiatsii po borbe s insultami, Natsionalnogo nauchnogo obshchestva vospaleniya* [Conclusion of the interdisciplinary Council of Experts of the Russian Society of Angiologists and Vascular Surgeons, the Russian Scientific Society of Specialists in X-ray Endovascular Diagnosis and Treatment, the National Association for Stroke Control, the National Scientific Society of Inflammation]. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology]. 2014. 10(6):679-687[in Russian].

Контактная информация:

Жангелова Шолпан Болатовна - к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней Казахского Национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, Клинический аудитор Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толеби 93.

E-mail: Zhangelova.s@kaznmu.kz

Телефон: +7 701 739 24 66