

Получена: 04 мая 2018 / Принята: 10 июня 2018 / Опубликовано online: 30 июня 2018

УДК 616.142-008.6+616.155-291+615.355:548.33

ИНГИБИТОРЫ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Джамиля А. Мансурова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Кафедра интернатуры по терапии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов являются одним из компонентов двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ), которая является основополагающим аспектом профилактики тромботических осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Цель исследования: Анализ литературы об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при лечении пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и современных методах ее оценки, исследованиях с включением тестирования функции тромбоцитов и генотипирования по CYP2C19.

Стратегия поиска: Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2003-2018). Поиск информации об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при ОКС, прогностической значимости остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ), носительства полиморфизма гена CYP2C19 на клинические исходы, персонализированной терапии с определением функции тромбоцитов и генотипирования.

Результаты: Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после ОКС, благодаря более быстрому началу действия и более глубокому ингибирующему эффекту, чем клопидогрел. Вместе с тем, чрезмерное подавление агрегации тромбоцитов приводит к повышению риска кровотечений. В настоящее время клопидогрел остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире. Однако, фармакологический ответ клопидогрела генетически детерминирован. В целом, выявлено недостаточно доказательств относительно использования фенотипического тестирования функции тромбоцитов и генотипирующих вариантов CYP2C19 для выбора антиагреганта.

Выводы: Выявлена взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от лабораторно определенной резистентности к антиагрегантной терапии. Выбор наиболее удобного и информативного метода оценки функции тромбоцитов требует дальнейших исследований. Для оценки клинической и экономической эффективности комплексного тестирования функции тромбоцитов и генотипирования необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований. ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования.

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, полиморфизм CYP2C19, тестирование функции тромбоцитов, острый коронарный синдром.

Summary

**INHIBITORS OF P2Y₁₂ PLATELET RECEPTORS
IN ACUTE CORONARY SYNDROME:
EFFICIENCY AND SAFETY OF APPLICATION,
EVALUATION METHODS.
A LITERATURE REVIEW.**

Jamilya A. Mansurova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Therapy Internship Department,
Semey State Medical University,
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors are one of the components of double antiplatelet therapy (DAT), which is the foundational aspect of thrombotic complications prevention in the patients with Acute Coronary Syndrome (ACS).

Aim of the research: To analyze the literature data about efficiency and safety of therapy by inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in the patients with ACS after percutaneous coronary intervention (PCI) and actual methods of its assessment; studies including test of platelet function and genotyping assay of CYP2C19.

Search strategy: Scientific publications were found with help of following search systems: PubMed, Web of Science, Google Scholar, eLibrary, CyberLeninka. A search depth was 15 years (2003-2018). It was revised the information about efficiency and safety of inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in ACS, prognostic significance of residual platelet reactivity (RPR), CYP2C19 polymorphism carrier for clinical outcomes, personalized therapy with evaluation of platelet function and genotyping.

Results: New generation of the blockers of P2Y₁₂-receptors – Prasugrel and Ticagrelor – allows improving the prognosis after ACS. Mainly, they affect faster and provide the inhibiting effect more intense, than Clopidogrel. However, excessive suppression of platelet aggregation leads to higher risk of bleeding. Nowadays, Clopidogrel continues to be the blocker of P2Y₁₂-receptors, which is the oftenest applied in the World. But, pharmacological response of Clopidogrel is determined genetically. Generally, the base of evidences relatively to usage of the phenotypic test of platelet function and CYP2C19 genotyping variants to choose the antiplatelet is incomplete.

Conclusion: A correlation between risk of cardiovascular event and resistance to the antiplatelet therapy proved with laboratory test is determined. The further studies are required to choose the more suitable and informative method of platelet function evaluation. Implementation of randomized multicenter studies is needed for assessment of clinical and financial efficiency of complex testing of platelet function and genotyping. RPR should be applied in combination with other prognostic factors in more complete prediction model.

Keywords: *residual platelet reactivity, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, CYP2C19 polymorphism, testing of platelet function, Acute Coronary Syndrome.*

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ КОРОНАРЛЫ СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ ТРОМБОЦИТТЕРДІҢ P2Y₁₂ РЕЦЕПТОРЛАРЫНЫҢ ИНГИБИТОРЛАРЫ: ӘСЕРІМЕН ҚОЛДАНУ ҚАУІПСІЗДІГІ, ТАЛДАУ ӘДІСІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Джамиля А. Мансурова ¹, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

¹ Терапия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторларының ингибиторлары қосарланған антиромбоцитарлы емнің құрамы болып табылады, ол өз кезегінде жедел коронарлы синдромы (ЖКС) бар науқастардың тромбоцитарлы асқынуларының алдын алудың негізін қалаушы болып табылады.

Зерттеу мақсаты: Әдебиетті талдау жалпы тері арқылы кірісулерінен кейінгі ЖКС бар науқастардың тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторы ингибиторларының әсерімен қауіпсіздігі және оларды заманауи тұрғыда талдауы, қосымша тромбоциттер қызметін сынаумен CYP2C19 бойынша генотиптілеу жайлы.

Ізденіс стратегиясы: PubMed, Google Scholar сияқты ізденіс жүйелерінде, eLibrary, CyberLeninka ғылыми кітапханасында ғылыми мақалалардың ізденісі жүргізілді. Ізденіс тереңдігі 15 жыл (2003-2018). Жалпы ізденіс ақпараты ЖКС кезіндегі тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторы ингибиторларының әсерімен қауіпсіздігі, тромбоциттердің қалдық реактивтілігінің болжамдық маңыздылығы, CYP2C19 генінің полиморфизмы клиникалық болжамға әсері, персонифицирленген терапиямен тромбоциттер қызметін анықтау және генотиптілеу жайлы.

Зерттеу нәтижесі: Клопидогрелге қарағанда, жаңа сатыдағы P2Y₁₂-рецепторларының блокаторлары – прасугрел мен тикагрелор тез әсер етуші және тереңдеу ингибирлеуші әсеріне байланысты – ЖКС ауруының болжамын жақсартады. Сонымен қоса, тромбоциттердің мөлшерден тыс агрегациясын басу қансырау қаупін тудырады. Қазіргі таңда, әлемде P2Y₁₂-рецепторының блокаторы клопидогрелді кеңінен қолдануда. Бірақ, клопидогрелдің фармакологиялық жауабы генетикалық тұрғыда детерминирленген. Жалпы, антиагрегантты салыстырмалы түрде таңдау жайлы, тромбоциттер қызметінің фенотиптілік сынау және CYP2C19 генотипті түрлері жайлы мағлұматтар аз.

Қорытынды: Лабораторлы анықталған антиагрегантты емге төзімділікпен жүрек қантамырлар қаупінің арасындағы байланыс анықталды. Тромбоциттер қызметін толықтай талдау ары қарай зерттеуді талап етеді. Тромбоциттер қызметінің клиникалық және экономикалық кешенді әсер етуімен генотиптілеуіне рандомизирленген көп орталықты зерттеулер жүргізу қажет. Тромбоциттердің қалдық реактивтілігін басқада болжам факторлармен және күрделі топтамалармен бірге қарастыру керек.

Негізгі сөздер: *тромбоциттердің қалдық реактивтілігі, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, CYP2C19 полиморфизмі, тромбоциттер қызметін сынау, жедел коронарлы синдром.*

Библиографическая ссылка:

Мансурова Д.А. Ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при остром коронарном синдроме: эффективность и безопасность применения, методы оценки. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2018. 3 (Т.20). С. 111-126.

Mansurova J.A. Inhibitors of P2Y₁₂ platelet receptors in acute coronary syndrome: efficiency and safety of application, evaluation methods. A literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 3, pp. 111-126.

Мансурова Д.А. Жедел коронарлы синдромы кезіндегі тромбоциттердің P2Y₁₂ рецепторларының ингибиторлары: әсерімен қолдану қауіпсіздігі, талдау әдісі. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2018. 3 (Т.20). Б. 111-126.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По данным ВОЗ, в 2015 году от ССЗ умерло 15 миллионов человек, что составило 26,6% всех случаев смерти в мире. Из этого числа около 8,7 миллионов человек умерли от ишемической болезни сердца (ИБС) [59]. В Казахстане за последние годы наметилась явная тенденция к снижению смертности от болезней системы кровообращения (БСК). Так, по данным Комитета по статистике, в 2016 году смертность от БСК составила 179,8 на 100 тыс. населения против 193,8 на 100 тыс. населения в 2015 году [60]. Проблема предотвращения и эффективного лечения ИБС является важной социально-экономической задачей. Механическая реваскуляризация является стратегией выбора при проведении реперфузионной терапии при ОКС по сравнению с методом фармакологической реперфузии [29]. Совершенствование техники выполнения эндоваскулярных процедур, повышение их безопасности и клинической эффективности позволило значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить количество больных, подвергаемых данным процедурам [11]. Тромбоз стента – редкое, но грозное осложнение, которое требует экстренного вмешательства и приводит к развитию инфаркта миокарда с высоким летальным исходом. В 2006 году Консорциумом по академическим исследованиям предложены классификации тромбоза стента, включающие как уровни доказательств, так и сроки событий, еще более стратифицированные для определения

различной степени достоверности и подразумевающие различные патофизиологические механизмы, соответственно. По срокам развития после имплантации стента: до 30 дней – ранний тромбоз стента, от 30 дней до года – поздний тромбоз стента, более года – очень поздний тромбоз стента. По степени достоверности: определенный тромбоз стента, если имеется ангиографическое или патологоанатомическое подтверждение; вероятный тромбоз стента, при любой необъяснимой смерти в первые 30 дней или вне зависимости от времени после ЧКВ любой инфаркт миокарда, связанный с ишемией на территории имплантированного стента без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствие любой другой причины; возможный тромбоз стента, при необъяснимой смерти через 30 дней после стентирования. Большинство тромбозов стентов развиваются в течение первых 30 дней после ЧКВ. Ожидаемая частота раннего тромбоза стента составляет ~ 1%, позднего тромбоза стента – 0,2% - 0,6%. Однако, наиболее тревожным является тот факт, что при остром тромбозе стента уровень смертности составляет от 20% до 45% и частота инфаркта миокарда от 50% до 70%. Кроме того, около 20% пациентов с тромбозом стента будут иметь повторный эпизод в течение 2 лет [37]. Одним из основополагающих аспектов профилактики тромботических осложнений является ДАТ аспирином и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов как до, так и после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [1]. По данным крупных многоцентровых исследований, именно антиагреганты существенно влияют на частоту развития и исход острых сосудистых ситуаций, улучшают

качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов. Адекватность и эффективность ДАТ в значительной степени определяют прогноз. Следствием недостаточного подавления повышенной активности тромбоцитов может стать повторное сердечно-сосудистое событие или тромбоз стента. Чрезмерное подавление агрегации тромбоцитов приводит к повышению риска кровотечений [1]. Существует множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д. [5].

Цель: Анализ литературы об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов при лечении пациентов с ОКС после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и современных методах ее оценки, исследованиях с включением тестирования функции тромбоцитов и генотипирования по CYP2C19.

Стратегия поиска

Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронной научной библиотеке ELIBRARY.ru, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2003-2018). *Критерии включения:* обзоры и мета-анализы, результаты проспективных исследований, проведенных на больших популяциях пациентов с использованием ключевых слов - остаточная реактивность тромбоцитов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, полиморфизм CYP2C19, тестирование функции тромбоцитов, острый коронарный синдром. Поиск информации об эффективности и безопасности ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, носительства полиморфизма гена CYP2C19, прогностической значимости определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ), методах оценки антиагрегантного эффекта ингибиторов P2Y₁₂, эффективности лечения ДАТ с определением

функции тромбоцитов и генотипирования аллельных вариантов CYP2C19*2,*3.

Результаты

В соответствии с клиническими рекомендациями сразу после подтверждения диагноза ОКС независимо от стратегии лечения, необходимо назначение ДАТ ацетилсалициловой кислотой (АСК) и ингибитором P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (тикагрелор/ прасугрел/ клопидогрел) (IA) [39].

Тикагрелор, связывающий обратимо ингибитор P2Y₁₂, не требующий метаболической активации, имеет более быстрое начало действия по сравнению с клопидогрелом, а также быстрее прекращает свое действие с более быстрым восстановлением функции тромбоцитов [12, 39, 51]. В исследовании PLATO, пациенты с ОКС принимали тикагрелор либо клопидогрел, через год смертность от сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта при лечении тикагрелором была статистически значимо меньше (9,8%), чем при лечении клопидогрелом (11,7%). Среди пациентов, которым проведено стентирование коронарных артерий в течение исследования, частота определенного тромбоза стента была ниже в группе тикагрелора, чем в группе клопидогрела (1,3% против 1,9%, соответственно, $p=0,009$), что, очевидно, показало преимущество назначения тикагрелора пациентам с ОКС [7, 37, 38]. Несмотря на то, что не было выявлено значимых различий в общих показателях кровотечения, тикагрелор был ассоциирован с более высокой частотой больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием. Кроме того в группе тикагрелора были выявлены такие побочные эффекты, как одышка (без бронхоспазма), повышенная частота асимптомных желудочковых пауз и повышение уровня мочевины. Определение оптимального срока назначения тикагрелора у пациентов, предназначенных для инвазивной стратегии, требует дальнейшего изучения [22, 35, 37, 39, 45]. В результате проведенных исследований восточноазиатские пациенты с ОКС, после ЧКВ, получавшие тикагрелор, имели значительно более высокий уровень серьезных кровотечений и больше, хотя и

незначительно, крупные сердечно-сосудистые события по сравнению с клопидогрелом [25, 34].

Прасугрел - является пролекарством, которое необратимо блокирует рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂. Как тикагрелор, прасугрел имеет более быстрое начало действия и более глубокий ингибирующий эффект, чем клопидогрел [23]. Выявлено, что у пациентов с ОКС после ЧКВ с ВОРТ на клопидогрел тикагрелор более сильнее подавляет активность тромбоцитов по сравнению с прасугрелом [7]. Основываясь на заметном снижении числа определенного или вероятного тромбозов стентов в исследовании TRITON-TIMI 38, у пациентов в целом (1,13% в группе прасугрела против 2,35% в группе клопидогрела; [отношение рисков (ОР) 0,48 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,36 до 0,64; $p < 0,0001$]) и у пациентов со стентами с лекарственным покрытием (0,84% против 2,31%, соответственно; [ОР 0,36 при 95% ДИ от 0,22 до 0,58; $p < 0,0001$]). Вместе с тем, у пациентов, получавших прасугрел кровотечения встречались чаще, чем у пациентов, получавших клопидогрел (2,4% в группе прасугрела против 1,8% в группе клопидогрела). Назначение прасугрела следует рассматривать тем пациентам, у которых возникает тромбоз стента при лечении клопидогрелом. Прасугрел противопоказан пациентам с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе в связи с явными доказательствами вреда у этой группы пациентов в исследовании TRITON-TIMI 38. Кроме того, исследование не показало очевидного благоприятного эффекта у пациентов >75 лет или с низкой массой тела (<60 кг) [6, 37, 39, 42, 44].

Новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасугрел и тикагрелор – позволяет улучшить прогноз после ОКС, однако оно является более дорогим и менее доступным вариантом во многих странах [8, 20, 56]. Клопидогрел в настоящее время является самым известным представителем из группы тиенопиридинов и остается наиболее часто применяемым блокатором P2Y₁₂-рецепторов в мире [27, 33, 46]. В 2001г. Mehta S.R. и др. опубликовали результаты

исследования PCI-CURE, в котором доказана эффективность длительного приема клопидогрела в комбинации с аспирином после ЧКВ: снижение частоты сердечно-сосудистой смерти на 31%, инфаркта миокарда ($p=0,002$) или любой реваскуляризации ($p=0,03$) [32]. ДАТ клопидогрелом и АСК становится стандартом лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST. В дальнейшем ДАТ рекомендуется больным при ЧКВ как с ОКС, так и при плановых вмешательствах. Вскоре появляются данные о том, что добавление клопидогрела к АСК и тромболитику повышает проходимость инфаркт-зависимой артерии и улучшает исходы у больных с ОКС с подъемом сегмента ST. После этого клопидогрел был рекомендован и при лечении больных с ОКС с подъемом сегмента ST [4, 13, 41].

Клопидогрел - является неактивным пролекарством и для образования активного метаболита требуется его окисление ферментами цитохрома P-450(CYP). Существуют варианты этого гена, кодирующие образование фермента со сниженной или отсутствующей функцией. Полиморфизмы, способствующие утрате функции фермента, обозначаются как CYP2C19*2 (главным образом) и CYP2C19*3, тогда как обычный, или wild-type, полиморфизм обозначается как CYP2C19*1. Аллели CYP2C19*2 и CYP2C19*3 не имеют действенного метаболизма клопидогрела. Эти две аллели отвечают за большинство аллелей с пониженной функцией тромбоцитов у пациентов европеоидного (85%) и азиатского (99%) происхождения [52]. Генотип, кодирующий образование функционального фермента, – гомозигота дикого типа CYP2C19(*1/*1); генотипы, кодирующие образование фермента со сниженной функцией, – гетерозиготы CYP2C19*2(*1/*2), с отсутствующей функцией – гомозиготы CYP2C19*2(*2/*2) [3, 28]. С учетом данных многочисленных исследований по резистентности к клопидогрелу пациентам с гомозиготной мутацией по аллели CYP2C19*2(G681A) вместо клопидогрела следует назначать тикагрелор [26, 47, 57]. Вариант CYP2C19*2 только на 12% объясняет ответ тромбоцитов на клопидогрел [17].

Существует значительные этнические и расовые отличия в частоте аллеля CYP2C19*2. Установлено, что частота встречаемости носителей аллели CYP2C19*2(G681A) составляет около 15% среди европеоидов и африканцев и 29-35% среди азиатов. Отсюда следует, что до 35% азиатов имеет высокий риск тромботических осложнений после ЧКВ. На основе выявленных генотипов CYP2C19, люди классифицируются как быстрые метаболизаторы (EMs; *1/*1), промежуточные метаболизаторы (IMs; *1/*2 и *1/*3) и плохие метаболизаторы (PMs, *2/*2 и *2/*3). Частоты CYP2C19 PMs ~2-5% среди европеоидов и африканцев и ~15% среди азиатов [43]. У пациентов - носителей генетического варианта с потерей функции фермента CYP2C19*2 (*2/*2) при лечении клопидогрелом риск тромбоза стента в 3-6 раз выше [54]. С учетом данных многочисленных исследований по резистентности к клопидогрелу пациентам с гомозиготной мутацией по аллели CYP2C19*2(G681A) или плохим метаболизаторам вместо клопидогрела следует назначать тикагрелор [26, 47, 57]. В исследовании, проведенном W.P.Zhong и др., у китайских пациентов идентифицированы новые варианты в генах (SLC14A2, ABCA1, N6AMT1), влияющих на антитромбоцитарный ответ клопидогрела. Эти новые варианты значительно улучшили предсказуемость изменчивости OPT до 37,7%. Кроме того, была выявлена связь вышеуказанных генетических вариантов с развитием основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ [58].

Из Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) по реваскуляризации миокарда 2014г. тестирование функции тромбоцитов или генетическое тестирование могут рассматриваться в ситуациях высокого риска. К настоящему моменту, генетическое тестирование в рутинной практике не рекомендовано, поскольку недостаточно проспективных данных [55]. Однако, генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов организма человека, отличительной чертой

которых является их постоянство в течение всей жизни [5].

Наличие различных пероральных ингибиторов P2Y₁₂ позволило врачам рассмотреть возможность переключения терапии в зависимости от конкретных клинических ситуаций. Этому решению могут способствовать множество факторов: клинические характеристики пациента, сопутствующая терапия, социальные проблемы, развитие побочных эффектов, приверженность к лечению и предпочтение пациента / врача [40]. Поэтому P2Y₁₂ ингибитор при необходимости можно заменить. Однако, возникают опасения по поводу безопасности переключения терапии между этими препаратами [9].

Определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне антитромбоцитарной терапии признано одним из важнейших прогностических факторов развития атеротромботических осложнений ИБС. Тактика интенсификации терапии для преодоления ВОРТ ведет к повышению риска кровотечений, особенно при замене клопидогрела на новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов. Таким образом, чтобы добиться максимальной эффективности антитромбоцитарной терапии, не преступая при этом границ безопасности, предложена концепция «терапевтического окна», основанного на результатах тестирования функции тромбоцитов различными методами. Это дает возможность врачу иметь показатель контроля эффективности и безопасности антитромбоцитарной терапии по типу целевого МНО (международное нормализованное отношение) при терапии варфарином, сохраняя равновесие между риском ишемических и геморрагических осложнений. Правильно спланированное исследование с включением пациентов с обострением ИБС показало, что адекватная терапевтическая тактика изменения ДАТ снижает риск как тромбозов, так и кровотечений [1]. В многочисленных исследованиях с включением тысяч больных ИБС установлена взаимосвязь высокого уровня реактивности тромбоцитов с риском возникновения повторных ишемических событий, что может в будущем служить

основанием для рутинного исследования функции тромбоцитов [2]. Однако, в настоящее время доказательств в отношении применения тестирования функции тромбоцитов с генотипированием для подбора антиагрегантной терапии недостаточно, проведенных исследований незначительно, они включали гетерогенные популяции [18].

Существует множество методов определения функции тромбоцитов, однако, мы все еще не контролируем эффективность антитромбоцитарной терапии. Наиболее сложной проблемой, по-видимому, является отсутствие корреляции между результатами большинства доступных тестов [21]. Идеальный тест определения функции тромбоцитов должен:

- 1) выявлять повышенную активность тромбоцитов;
- 2) индивидуализировать антитромбоцитарную терапию;
- 3) прогнозировать риск тромбоза;
- 4) прогнозировать риск кровотечения.

Необходимы быстрые, точные и надежные прикроватные методы, доступные в течение 24 часов в сутки и семи дней в неделю [24].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких крупных клинических исследований с измерением активности тромбоцитов с помощью агрегометра VerifyNow: GRAVITAS [20], ADAPT-DES [48], TRIGGER-PCI [53] и ARCTIC [15]. Установленный в исследовании GRAVITAS порог по данным VerifyNow (Platelet Reactivity Units – единицы реактивности тромбоцитов) PRU > 230 не являлся оптимальным, т.к. снижение точки разделения до значения PRU >208 позволило выявить выраженную корреляцию с низким риском ишемических событий через 6 месяцев [3]. Метаанализ 11 исследований с оценкой прогностической значимости четырех тестов: оптическая агрегометрия с использованием в качестве индукторов АДФ и коллагена или только АДФ, фосфорилирование VASP, мультисканальная импедансная агрегометрия и VerifyNow. ВОПТ была ассоциирована с увеличением риска тромбоза стента в 3,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной агрегацией тромбоцитов. Для каждого метода оценивалась предтестовая и посттестовая

вероятности тромбоза стента. Оказалось, что по прогностической ценности эти тесты можно расположить следующим образом: оптическая агрегометрия с двумя индукторами (АДФ и коллаген) и фосфорилирование VASP (AUC=0,84 и 0,85 соответственно); мультисканальная агрегометрия (AUC=0,79); оптическая агрегометрия с использованием только АДФ (AUC=0,71); VerifyNow (AUC=0,65) [2, 16]. Однако данный ряд прогностической значимости тестов выстроен только в отношении риска тромбоза стента. Тестирование функции тромбоцитов использовали для прогнозирования риска тромбоза и контроля ответа на антиагрегантные препараты [19].

Стандартизованных и клинически подтвержденных пороговых значений для точной стратификации риска после ЧКВ отсутствуют. В исследовании Aradi D и др., изучено прогностическое значение ОПТ в риске смертности, тромбоза стента, кровотечения, а именно, низкой, оптимальной и ВОПТ, используя единые точки отсечения для стандартизованных устройств. На основе имеющихся доказательств, для каждого анализатора использовались следующие значения: <95, 95-208 и >208 PRU для VerifyNow, <19, 19-46 и >46 U для Multiplate и <16, 16-50 и >50% для VASP. Проведен анализ 17 исследований с включением 20 839 пациентов, 97% из которых принимали клопидогрел и 3% прасугрел. Пациенты с ВОПТ имели более высокий риск тромбоза стента [ОР 2,73 при ДИ от 2,03 до 3,69; $p < 0,00001$], но несколько меньший риск кровотечений [ОР 0,84 при ДИ 95% от 0,71 до 0,99; $p = 0,04$] по сравнению с пациентами с оптимальной ОПТ. В противоположность этому, пациенты с низкой ОПТ имели более высокий риск кровотечений [ОР 1,74 при ДИ 95% от 1,47 до 2,06; $p = 0,00001$], однако, без статистически значимого преимущества в риске развития тромбоза стента [ОР 1,06 при ДИ 95% от 0,68 до 1,65; $p = 0,78$] по сравнению с пациентами с оптимальной ОПТ. У пациентов с ВОПТ смертность была выше по сравнению с другими группами ($p < 0,05$) [10].

В одноцентровом проспективном исследовании Gunter C. и др. с включением

пациентов с ОКС и стабильной ИБС после ЧКВ лечение антиагрегантами проводилось с тестированием функции тромбоцитов импедансным агрегометром Multiplate. При ВОРТ после нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг (АДФ-индуцированная ОРТ ≥ 50 U) пациентам назначали прасугрел, подбор дозы которого проводился под мониторингом ОРТ. При ВОРТ на фоне клопидогрела и прасугрела или противопоказаниях к прасугрелу назначали тикагрелор. Назначение антитромботической терапии (подбор антиагреганта, коррекция дозы) проводилось под контролем эффективности препарата с учетом клинической ситуации. Наблюдение велось в течение 30 дней. В результате индивидуализации ДАТ с Multiplate тестированием функции тромбоцитов развитие ранних тромботических осложнений у всех пациентов после ЧКВ было минимизировано без увеличения кровотечений [14]. Учитывая вышесказанное, оправдано проведение рандомизированных многоцентровых исследований с использованием тестирования функции тромбоцитов. Также недостаточно изучена экономическая эффективность персонализированного подхода с определением ОРТ при лечении ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов. Так, в исследовании Straub N. и др. проведена оценка клинической и экономической эффективности выбора антиагреганта на основе результатов агрегометрии у пациентов с ОКС после ЧКВ. Персонализированное лечение сравнивали с тремя вариантами терапии: клопидогрелом, прасугрелом и тикагрелором. Пациенты с ВОРТ на клопидогрел получали прасугрел, в то время как нормальные ответчики продолжали получать клопидогрел. За конечные точки были приняты: сердечно-сосудистая смерть, тромбоз стента и большое кровотечение. В результате анализа, основанной на модели, терапия с тестированием функции тромбоцитов может иметь меньше неблагоприятных исходов, чем в группе лечения клопидогрелом и может быть экономически эффективней, чем в группах лечения прасугрелом или тикагрелором пациентов с ОКС после ЧКВ [49]. В

исследовании Xiao-Fang Tang и др. была изучена прогностическая значимость генотипирования CYP2C19*2,*3 в сочетании с определением ОРТ в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у китайских пациентов после ЧКВ на фоне приема клопидогрела. В результате анализа установлено, что генотипирование CYP2C19*2,*3 и ОРТ являются независимыми предикторами риска развития неблагоприятных исходов, оба метода в совокупности усиливают вероятность прогноза [50]. Экономическая эффективность назначения антиагрегантов с использованием генотипирования была продемонстрирована у пациентов с ОКС высокого риска [30, 31].

В настоящее время разработано множество моделей для стратификации риска развития неблагоприятных исходов после реваскуляризации миокарда, которые продемонстрировали свою ценность в принятии решений: модели риска для оценки краткосрочных (внутрибольничных или 30-дневных) и средне-долгосрочных (более 1 года) исходов. Сравнительный анализ этих моделей ограничен, поскольку они оценивались в исследованиях с различными переменными, в различных популяциях, с разными способами оценки исходов, временных интервалах и методах реваскуляризации. Для оценки риска краткосрочных исходов у пациентов после ЧКВ рекомендованы шкалы: Национальной кардиоваскулярной базы данных (NCDR CathPCI) (IIb B), возраст-креатинин-фракция выброса (ACEF) (IIb C). В шкалу NCDR CathPCI включены 8 статистически значимых переменных, в том числе ангиографические данные. Модель ACEF является простой шкалой, которая включает всего три переменные. Она была разработана с использованием данных хирургических больных. Таким образом, суживаются возможности для рекомендации одной определенной модели риска [55].

Так, в проспективное когортное исследование EPICOR, проведенное с целью разработки модели риска смертности в течение года после выписки из стационара пациентов с ОКС, последовательно были включены 10 568 пациентов (4 943 с

инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и 5 625 ОКС без подъема сегмента ST). Статистически значимых различий по большинству выбранных переменных в обеих группах не было выявлено, что позволило рассматривать их в целом. Из них в 65,1% случаях проведено ЧКВ и в 2,5% - шунтирование коронарных артерий (КШ). В течение одного года после выписки умерло 407(3,9%) пациентов. Из всех включенных факторов риска (более 50) 12 явились независимыми предикторами годовой смертности (в порядке прогностической значимости): возраст, низкая фракция выброса, плохое качество жизни (по «Европейскому опроснику качества жизни EQ-5D), высокий уровень креатинина в сыворотке, внутрибольничные кардиальные осложнения, хроническая обструктивная болезнь легких, высокий уровень глюкозы, мужской пол, отсутствие ЧКВ/КШ при ОКС без подъема сегмента ST, низкий уровень гемоглобина, периферическое сосудистое заболевание, прием диуретиков после выписки [36].

В рекомендованных моделях стратификации риска после ЧКВ не учитываются лабораторные показатели, которые могут меняться в зависимости от проводимой медикаментозной терапии, а именно ДАТ, приверженности к лечению и приводить к сдвигам в оценке риска, что не учитывается в вышеуказанных шкалах. В клинической практике вследствие наличия прасургела и тикагрелора, кроме клопидогрела, появилась необходимость индивидуализированного подхода в выборе терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. Определение ВОРТ на фоне ДАТ признано одним из важнейших прогностических факторов развития тромботических осложнений после ЧКВ [1], влияние которой не учитывается в рекомендованных моделях стратификации риска после ЧКВ. Причина как тромбоза, так и кровотечений является многофакторной, в связи с этим, результаты ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования [19].

Заключение. Таким образом, новое поколение блокаторов P2Y₁₂-рецепторов – прасургел и тикагрелор – позволяет улучшить

прогноз после ОКС. В настоящее время в целом выявлена взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от эффективности антиагрегантной терапии - лабораторно определяемой ОРТ: высокий риск смертности и тромбоза стента при ВОРТ и кровотечений при низкой ОРТ. Выбор наиболее удобного и информативного метода оценки функции тромбоцитов требует дальнейших исследований. Для оценки клинической и экономической эффективности комплексного тестирования функции тромбоцитов и генотипирования необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований. ОРТ следует рассматривать в сочетании с другими прогностическими факторами в более сложной модели прогнозирования, что позволит индивидуализировать тактику ведения больных с ОКС после ЧКВ.

Автор утверждает об отсутствии конфликта интересов.

Данный обзор литературы не подавался для рассмотрения в другие печатные издания и не был опубликован в открытой печати.

Финансирование. Данная работа не имела спонсорской поддержки.

Литература:

1. Алекаян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Воробьева Н.А., Иванова Г.Е., Мешкова К.С., Покровский А.В., Стаховская Л.В., Сычев Д.А. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 6. С. 679–687.
2. Воробьева И. И. Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом // Креативная кардиология. 2012. № 1. С. 50–63.
3. Грацианский Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения // Атеротромбоз. 2010. № 1. С. 2–54.
4. Панченко Е.П., Комаров А.Л. Фармакогенетика клопидогрела и ее клиническое значение // Кардиология. 2012. № 9. С. 44–52.

5. Серикова Е.В. Возможность лабораторного прогнозирования эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе фармакогенетических тестов // ВЕСТНИК ВГМУ. 2011. С. 13–20.
6. Abaci A. The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses. // Turk Kardiyol. Dern. Ars. 2015. Т. 43 Suppl 2. С. 1–6.
7. Alexopoulos D. et al. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndrome Patients With High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Following Percutaneous Coronary Intervention // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Т. 60. № 3. С. 193–199.
8. Andell P. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. // J. Am. Heart Assoc. 2015. Т. 4. № 10. С. e002490.
9. Angiolillo D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. // Circulation. 2017. Т. 136. № 20. С. 1955–1975.
10. Aradi D. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention // Eur. Heart J. 2015. Т. 36. № 27. С. 1762–1771.
11. Bubnova M.G., Aronov D.M. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations [Электронный ресурс]. URL: <http://medi.ru/doc/a1511704.htm> (дата обращения: 25.12.2015).
12. Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study // Lancet (London, England). 2010. Т. 375. № 9711. С. 283–93.
13. Chen Z.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet (London, England). 2005. Т. 366. № 9497. С. 1607–21.
14. Christ G. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry // BMJ Open. 2014. Т. 4. № 10. С. e005781.
15. Collet J.P. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting // N. Engl. J. Med. 2012. Т. 367. № 22. С. 2100–2109.
16. Cook N.R. et al. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction // Circulation. 2007. Т. 115. № 7. С. 928–35.
17. Cuisset T., Morange P.E., Alessi M.C. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel // Hum. Genet. 2012. Т. 131. № 5. С. 653–664.
18. Dahabreh I.J. et al. Testing of CYP2C19 Variants and Platelet Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013. С.361
19. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease // Curr. Pharm. Des. 2017. Т. 23. № 9. С. 1315–1327.
20. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance // Cardiovasc. Diagn. Ther. 2013. Т. 3. № 1. С. 23–37.
21. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities // Vasc. Health Risk Manag. 2010. Т. 6. С. 109–12.
22. Giannoni A., Emdin M., Passino C. Cheyne–Stokes Respiration, Chemoreflex, and Ticagrelor-Related Dyspnea // N. Engl. J. Med. 2016. Т. 375. № 10. С. 1004–1006.
23. Golino P. Characteristics of new P2Y12 inhibitors // J. Cardiovasc. Med. 2013. Т. 14. С. S22–S30.
24. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: Unfulfilled expectations // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Т. 61. № 21. С. 2115–2129.
25. Goto S. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome -- randomized, double-blind, phase III PHILO study // Circ. J. 2015. Т. 79. № 11. С. 2452–60.
26. Guo Y.M. et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population // Genet. Mol. Res. 2016. Т. 15. № 2. С. 80–12.

27. Gurbel P.A. *et al.* Clopidogrel for Coronary Stenting // *Circulation*. 2003. T. 107. № 23. C. 2908–2913.
28. Hulot J.S. *et al.* Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects // *Blood*. 2006. T. 108. № 7. C. 2244–2247.
29. Ibanez B. *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2017. № November. C. 1–66.
30. Jiang M., You J.H. Review of pharmacoeconomic evaluation of genotype-guided antiplatelet therapy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. T. 16. № 5. C. 771–779.
31. Johnson S.G. *et al.* Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention // *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015. T. 21. № 7. C. 552–557.
32. Mehta S.R. *et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study // *Lancet (London, England)*. 2001. T. 358. № 9281. C. 527–33.
33. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice // *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015. T. 11. № 1. C. 85–91.
34. Misumida N. *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis// *Cardiovascular Revascularization Medicine [Электронный ресурс]*. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452843> (дата обращения: 15.06.2018).
35. Nardin M. *et al.* Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. T. 26. № 7. C. 567–574.
36. Pocock S. *et al.* Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study // *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care.* 2015. T. 4. № 6. C. 509–
- 17.
37. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. // *Vasc. Health Risk Manag.* 2015. T. 11. C. 93–106.
38. Reiner M.F. *et al.* Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression // *Cardiovasc. Research.* 2017. T. 113. № 1. C. 61–69.
39. Roffi M. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2016. T. 37. № 3. C. 267–315.
40. Rollini F., Franchi F., Angiolillo D.J. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2016. T. 13. № 1. C. 11–27.
41. Sabatine M.S. *et al.* Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation // *N. Engl. J. Med.* 2005. T. 352. № 12. C. 1179–1189.
42. Schafer J., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical Review of Prasugrel for Formulary Decision Makers // *J. Manag. Care Pharm.* 2009. T. 15. № 4. C. 335–343.
43. Scott S.A. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. T. 94. № 3. C. 317–323.
44. Servi S. De *et al.* Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial // *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care.* 2014. T. 3. № 4. C. 363–372.
45. Sharma M., Mascarenhas D.A.N. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring // *Case Reports Cardiol.* 2017. T. 2017. C. 1–4.
46. Shevela A.I. *et al.* Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. // *Angiol. Sosud. Khir.* 2017. T. 22. № 4. C. 177–183.
47. Stimpfle F. *et al.* Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting.

// Thromb. Res. 2014. Т. 134. № 1. С. 105–10.

48. Stone G.W. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study // Lancet. 2013. Т. 382. № 9892.

49. Straub N. et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients // Thromb. Haemost. 2014. Т. 111. № 2. С. 290–299.

50. Tang X.F. et al. CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. // Thromb. Res. 2016. Т. 147. С. 108–114.

51. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update // Clin. Pharmacokinet. 2015. Т. 54. № 11. С. 1125–1138.

52. The U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm> (дата обращения: 01.05.2018).

53. Trenk D. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents // J. Am. Coll. Cardiol. 2012. Т. 59. № 24. С. 2159–2164.

54. Wei Y.Q. et al. Cytochrome P450 CYP2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome // PLoS One. 2015. Т. 10. № 7. С. 1–8.

55. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS GUIDELINES ON MYOCARDIAL REVASCULARIZATION // Eur. Heart J. 2014. Т. 35. № 37. С. 2541–2619.

56. Wiviott S.D. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes // N. Engl. J. Med. 2007. Т. 357. № 20. С. 2001–2015.

57. Xiong R. et al. A randomized controlled

trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Т. 8. № 8. С. 13310–13316.

58. Zhong W.P. et al. Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Т. 101. № 6. С. 791–802.

59. Cardiovascular diseases (CVDs). [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 01.05.2018).

60. Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf> (дата обращения: 19.09.2017).

References:

1. Alekyan B.G., Abugov S.A., Andreev D.A., Buryachkovskaya L.I., Vershinina M.G. Vorob'eva N.A., Ivanova G.E., Meshkova K.S., Pokrovskii A.V., Stakhovskaya L.V., Sychev D.A. Rol' testirovaniya funktsional'noi aktivnosti trombotsitov v profilaktike serdechno-sosudistyykh oslozhnenii u bol'nykh, poluchayushchikh antitrombotsitarnuyu terapiyu [The significance of platelet functional activity testing in the prevention of cardiovascular complications in patients receiving antiplatelet therapy]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology] Ration Pharmacother Cardiol. 2014. Т. 10. № 6. С. 679–687. [in Russian]

2. Vorob'eva I.I. Sovremennyye metody otsenki funktsii trombotsitov i ikh klinicheskoe znachenie u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Modern methods of evaluation of platelet function and their clinical significance in patients with acute coronary syndrome]. *Kreativnaya kardiologiya* [Creative Cardiology]. 2012. № 1. pp. 50–63. [in Russian]

3. Gratsianskii N.A. Antitrombotsitarnaya terapiya pri koronarnoi bolezni serdtsa. Nekotorye problemy i dostizheniya [Antiplatelet therapy in coronary heart disease. Some problems and achievements]. *Aterotromboz* [Atherothrombosis]. 2010. № 1. pp. 2–54. [in Russian]

4. Panchenko E.P., Komarov A.L. Farmakogenetika klopidogrela i ee klinicheskoe znachenie [Pharmacogenetics of clopidogrel and its clinical significance]. *Kardiologiya* [Cardiology]. [Cardiology]. 2012. № 9. pp. 44–52. [in Russian]
5. Serikova E.V. Vozmozhnost' laboratornogo prognozirovaniya effektivnosti terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii na osnove farmakogeneticheskikh testov [The possibility of laboratory prediction of the effectiveness of therapy of cardiovascular diseases on the basis of pharmacogenetic tests]. *Vestnik VGMU* [Herald of VSMU]. 2011. pp. 13–20. [in Russian]
6. Abaci A. *The use of prasugrel in STEMI and NSTEMI: TRITON TIMI 38 study and subgroup analyses*. *Turk Kardiyol. Dern. Ars.* 2015. T. 43 Suppl 2. C. 1–6.
7. Alexopoulos D. et al. Ticagrelor Versus Prasugrel in Acute Coronary Syndrome Patients With High On-Clopidogrel Platelet Reactivity Following Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. T. 60. № 3. C. 193–199.
8. Andell P. et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Analysis From the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO). *Trial. J. Am. Heart Assoc.* 2015. T. 4. № 10. C. e002490.
9. Angiolillo D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017. T. 136. № 20. C. 1955–1975.
10. Aradi D. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2015. T. 36. № 27. C. 1762–1771.
11. Bubnova M.G., Aronov D.M. *Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations*. Available at: URL: <http://medi.ru/doc/a1511704.htm> (accessed: 25.12.2015).
12. Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* (London, England). 2010. T. 375. № 9711. C. 283–93.
13. Chen Z.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England). 2005. T. 366. № 9497. C. 1607–21.
14. Christ G. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open.* 2014. T. 4. № 10. C. e005781.
15. Collet J.-P. et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012. T. 367. № 22. C. 2100–2109.
16. Cook N.R. et al. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation.* 2007. T. 115. № 7. C. 928–35.
17. Cuisset T., Morange P.E., Alessi M.C. Recent advances in the pharmacogenetics of clopidogrel. *Hum. Genet.* 2012. T. 131. № 5. C. 653–664.
18. Dahabreh I.J. et al. Testing of CYP2C19 Variants and Platelet Reactivity for Guiding Antiplatelet Treatment. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2013. C.1-361
19. Farag M., Gorog D.A. Platelet Function Testing: A Role for Personalised Therapy in Coronary Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2017. T. 23. № 9. C. 1315–1327.
20. Garabedian T., Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2013. T. 3. № 1. C. 23–37.
21. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. T. 6. C. 109–12.
22. Giannoni A., Emdin M., Passino C. Cheyne–Stokes Respiration, Chemoreflex, and Ticagrelor-Related Dyspnea. *N. Engl. J. Med.* 2016. T. 375. № 10. C. 1004–1006.
23. Golino P. Characteristics of new P2Y₁₂ inhibitors. *J. Cardiovasc. Med.* 2013. T. 14. C. S22–S30.
24. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: Unfulfilled expectations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. T. 61. № 21. C. 2115–2129.
25. Goto S. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with

acute coronary syndrome – randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ. J.* 2015. T. 79. № 11. C. 2452–60.

26. Guo Y.M. et al. CYP2C19 polymorphisms in acute coronary syndrome patients undergoing clopidogrel therapy in Zhengzhou population. *Genet. Mol. Res.* 2016. T. 15. № 2. C. 8012.

27. Gurbel P.A. et al. Clopidogrel for Coronary Stenting. *Circulation.* 2003. T. 107. № 23. C. 2908–2913.

28. Hulot J.S. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006. T. 108. № 7. C. 2244–2247.

29. Ibanez B. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2017. № November. C. 1–66.

30. Jiang M., You J.H. Review of pharmacoeconomic evaluation of genotype-guided antiplatelet therapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2015. T. 16. № 5. C. 771–779.

31. Johnson S.G. et al. Financial Analysis of CYP2C19 Genotyping in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy Following Acute Coronary Syndrome and Percutaneous Coronary Intervention. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2015. T. 21. № 7. C. 552–557.

32. Mehta S.R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* (London, England). 2001. T. 358. № 9281. C. 527–33.

33. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2015. T. 11. № 1. C. 85–91.

34. Misumida N. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in East Asian patients with acute coronary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine.* Available at: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452843> (accessed: 15.06.2018).

35. Nardin M. et al. Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. T. 26. № 7. C. 567–574.

36. Pocock S. et al. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute CORonary syndrome patients) study. *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care.* 2015. T. 4. № 6. C. 509–17.

37. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc. Health Risk Manag.* 2015. T. 11. C. 93–106.

38. Reiner M.F. et al. Ticagrelor, but not clopidogrel, reduces arterial thrombosis via endothelial tissue factor suppression. *Cardiovasc. Research.* 2017. T. 113. № 1. C. 61–69.

39. Roffi M. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2016. T. 37. № 3. C. 267–315.

40. Rollini F., Franchi F., Angiolillo D.J. Switching P2Y12-receptor inhibitors in patients with coronary artery disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016. T. 13. № 1. C. 11–27.

41. Sabatine M.S. et al. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. *N. Engl. J. Med.* 2005. T. 352. № 12. C. 1179–1189.

42. Schafer J., Kjesbo N.K., Gleason P.P. Critical Review of Prasugrel for Formulary Decision Makers. *J. Manag. Care Pharm.* 2009. T. 15. № 4. C. 335–343.

43. Scott S.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013. T. 94. № 3. C. 317–323.

44. Servi S. De et al. Clinical outcomes for prasugrel versus clopidogrel in patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: an analysis from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur. Hear. J. Acute Cardiovasc. Care.* 2014. T. 3. № 4. C. 363–372.

45. Sharma M., Mascarenhas D.A.N. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring. *Case Reports Cardiol.* 2017. T. 2017. C. 1–4.

46. Shevela A.I. et al. Algorithm for selection of individual therapy with clopidogrel in vascular surgical practice. *Angiol. Sosud. Khir.* 2017. T.

22. № 4. C. 177–183.

47. Stimpfle F. et al. Impact of point-of-care testing for CYP2C19 on platelet inhibition in patients with acute coronary syndrome and early dual antiplatelet therapy in the emergency setting. *Thromb. Res.* 2014. T. 134. № 1. C. 105–10.

48. Stone G.W. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): A prospective multicentre registry study. *Lancet.* 2013. T. 382. № 98-92.

49. Straub N. et al. A model-based analysis of the clinical and economic impact of personalising P2Y12-receptor inhibition with platelet function testing in acute coronary syndrome patients. *Thromb. Haemost.* 2014. T. 111. № 2. C. 290–299.

50. Tang X.-F. et al. CYP2C19 genotyping combined with on-clopidogrel platelet reactivity in predicting major adverse cardiovascular events in Chinese patients with percutaneous coronary intervention. *Thromb. Res.* 2016. T. 147. C. 108–114.

51. Teng R. Ticagrelor: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Pharmacogenetic Profile: An Update. *Clin. Pharmacokinet.* 2015. T. 54. № 11. C. 1125–1138.

52. The U.S. Food and Drug Administration. Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers - FDA Drug Safety Communication: Reduced effectiveness of Plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. Available at: URL: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm203888.htm> (accessed: 01.05.2018).

53. Trenk D. et al. A Randomized Trial of

Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. T. 59. № 24. C. 2159–2164.

54. Wei Y.Q. et al. Cytochrome P450 CYP2C19*2 Associated with Adverse 1-Year Cardiovascular Events in Patients with Acute Coronary Syndrome. *PLoS One.* 2015. T. 10. № 7. C. 1–8.

55. Windecker S. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur. Heart J.* 2014. T. 35. № 37. C. 2541–2619.

56. Wiviott S.D. et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007. T. 357. № 20. C. 2001–2015.

57. Xiong R. et al. A randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of doubling dose clopidogrel versus ticagrelor for the treatment of acute coronary syndrome in patients with CYP2C19*2 homozygotes. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. T. 8. № 8. C. 13310–13316.

58. Zhong W.P. et al. Genomewide Association Study Identifies Novel Genetic Loci That Modify Antiplatelet Effects and Pharmacokinetics of Clopidogrel. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017. T. 101. № 6. C. 791–802.

59. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: URL: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed: 01.05.2018).

60. Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan Available at: URL: <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf> (accessed: 19.09.2017).

Контактная информация:

Мансурова Джамиля Анваровна - PhD–докторант по специальности «Медицина», врач - кардиолог высшей категории, ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, Восточно-Казахстанская область, г.Семей, ул. Мамай Батыра, 99А, кв. 118

E-mail: mansurova_dzhami@mail.ru

Телефон: 87773305104