

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

### PERSONALIZED ANTIPLATELET THERAPY FOR CORONARY ARTERY STENTING

**D. Gitelson**  
**A. Faibushevich**  
**D. Maximkin**  
**G. Veretnik**  
**V. Baranovich**  
**E. Gitelson**  
**A. Vasiliev**  
**K. Danishian**

*Summary:* Coronary stenting is a common and effective treatment for patients with ischemic heart disease. However, stent thrombosis and bleeding are dangerous complications of coronary artery stenting. Dual antiplatelet therapy can prevent complications before and long after stenting. Nevertheless, laboratory data show that it is not effective in all patients. The purpose of this review is to describe the current understanding and research results of personalized dual antiplatelet therapy.

*Keywords:* ischemic heart disease, personalized antiplatelet therapy, coronary stenting.

**Гительзон Даниил Георгиевич**

Аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
danielgitelson@gmail.com

**Файбушевич Александр Георгиевич**

к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
faibushevich.a@gmail.com

**Максимкин Даниил Александрович**

к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
danmed@bk.ru

**Веретник Галина Ивановна**

к.м.н., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
m-veretnik@mail.ru

**Баранович Владислав Юрьевич**

к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
vubara@mail.ru

**Гительзон Екатерина Александровна**

Аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
altnlu88@mail.ru

**Васильев Александр Эдуардович**

к.м.н., врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
vasilisa\_oven@mail.ru

**Данишян Карен Исмаилович**

Д.м.н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ntanisian@gmail.com

*Аннотация:* Стентирование коронарных артерий является распространенным и эффективным методом лечения многих больных ишемической болезнью сердца. Однако опасными осложнениями стентирования коронарных артерий являются тромбозы стентов и кровотечения. Для профилактики осложнений до и продолжительное время после стентирования в большинстве случаев назначается двойная антитромботическая терапия. Тем не менее не у всех пациентов на основании лабораторных данных она эффективна. Цель данного обзора состоит в описании современных представлений и результатов исследований персонализированной двойной антитромботической терапии.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, персонализированная антитромботическая терапия, стентирование коронарных артерий.

Первая операция транслюминальной баллонной ангиопластики суженной нативной коронарной артерии была выполнена Gruntzig A. 16 сентября 1977 года [1,2,3], после чего рентгенэндоваскулярная коронарная хирургия стала развиваться бурными темпами. Вторым рождением метода можно считать 1986 год, когда Sigwart U. и Rousseau H. открыли эру эндопротезирования (стентирования) коронарных артерий [4,5]. С накоплением опыта расширялись показания к проведению рентгенэндоваскулярного лечения – все чаще коронарные вмешательства стали проводиться при таких формах коронарной патологии, как острый коронарный синдром (ОКС), хронические окклюзии коронарных артерий, поражение ствола левой коронарной артерии, рецидив стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), множественные поражения коронарных артерий, сочетание ИБС с сахарным диабетом и других. Однако как раз в этих сложных подгруппах поражений получил свое наибольшее распространение, замедлив тем самым дальнейшее развитие эндоваскулярной хирургии, рестеноз – непредумышленное ятрогенное осложнение, случившееся более чем у 200.000 пациентов в 2001 году во всем мире [6]. Появление в арсенале рентгенэндоваскулярных хирургов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием открыло новые горизонты в лечении больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла за счет снижения частоты рестеноза в стенке [7].

Стентирование коронарных артерий является распространенным и эффективным методом лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако опасными осложнениями стентирования коронарных артерий являются тромбозы стентов (ТС) и кровотечения. Для профилактики ТС и других ишемических осложнений назначается двойная антитромботическая терапия (ДАТ), состоящая из ацетилсалициловой кислоты (АСК) и одного из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) [8]. Наибольший риск развития ТС отмечается в течение первых 30 дней, в таких случаях говорят о раннем ТС, который включает в себя острый (<1 дня) и подострый (1 день – 1 месяц) ТС [9,10,11]. Поэтому отмечают особую важность эффективной ДАТ в течение первых 30 дней после стентирования [12]. Однако крайне редко проводится контроль эффективности ДАТ. Несмотря на то, что после стентирования коронарных артерий у миллионов больных ИБС во всем мире, ежегодно более чем у десяти тысяч возникает ТС с высокой летальностью [13,14]. Для контроля эффективности ДАТ возможно тестирование агрегации тромбоцитов. Такой подход к лечению пациентов может помочь также для профилактики кровотечений из-за чрезмерного угнетения агрегации тромбоцитов [15].

Хорошо известно, что ДАТ обеспечивает адекват-

ное снижение агрегации тромбоцитов не у всех пациентов. Такие случаи называют высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ). В свою очередь ВОРТ увеличивает риск развития тромботических событий. Таким образом, измерение функциональной активности тромбоцитов на фоне приема ДАТ, дает возможность выявить пациентов, которые нуждаются в коррекции ДАТ [16-20]. Этот подход позволяет значительно снизить риск ишемических и геморрагических осложнений [20-22]. В тоже время ряд исследователей сообщают об отсутствии большой доказательной базы для рутинного контроля агрегации тромбоцитов [18,23], и рекомендуют его применять только у больных ИБС с высоким риском тромботических осложнений. Однако в заключении совета экспертов 2014 года сказано: “Агрегометрия может быть рекомендована для пациентов на ДАТ с целью снижения риска фатальных осложнений – тромбозов и кровотечений, выявления случаев резистентности и проблем с комплаентностью, что существенно улучшит качество оказываемой медицинской помощи, позволит персонализировать проводимую антитромбоцитарную терапию, снизить затраты на лечение, количество и продолжительность госпитализаций” [16].

Резистентность к АСК наблюдается в 5 - 48% случаев [24-26]. Однако ряд исследователей ставят под сомнение наличие резистентности к АСК. Предполагается, что причиной является псевдорезистентность, которая обусловлена медленным всасыванием АСК из-за кишечнорастворимой оболочки [27]. Сулимовым В.А. и соавторами показано, что резистентность к клопидогрелу в 4 раза увеличивает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев наблюдения [28]. При резистентности к АСК и клопидогрелу говорят о резистентности к ДАТ [29-33]. Согласно Сулимову В.А. и соавторам, у больных стабильной стенокардией, перенесших стентирование коронарных артерий, в 21% случаев выявлена резистентность к АСК, в 56% случаев к клопидогрелу, а в 8% случаев к АСК и клопидогрелу [28]. Абугов С.А. и соавторы утверждают, что у 27,9% (из 274 пациентов), получавших ДАТ, имелась к ней резистентность. Также авторы считают, что адекватным ответом на ДАТ является снижение агрегации тромбоцитов более чем на 30% от исходного значения. При выявлении резистентности, авторы рекомендуют увеличение доз ДАТ до 300 мг для ацетилсалициловой кислоты и 300 мг клопидогрела ежедневно. В результате увеличения доз лекарственных препаратов, у всех пациентов удалось добиться оптимальных значений агрегации тромбоцитов. В ближайшем послеоперационном периоде не было отмечено ни одного случая ТС. Дальнейшего наблюдения за пациентами не проводилось [34].

Несмотря на приверженность к ДАТ, недостаточное

ингибирование агрегации тромбоцитов может приводить к неблагоприятным исходам. Таким образом, необходимо проводить коррекцию ДАТ в зависимости от показателей агрегации тромбоцитов [20,35]. В этих случаях следует увеличить дозу клопидогрела [36] или поменять на другой блокатор P2Y12 рецепторов (prasugrel или тикагрелор) [37-39].

Основной особенностью тромбоцита является способность к активации — быстрой трансформации в новое состояние. Стимулом для активации служат любые значительные изменения окружающей среды, например, механическая деформация. Однако главными физиологическими активаторами тромбоцитов считаются: коллаген (основной белок внеклеточного матрикса), тромбин (основной белок плазменной системы свертывания), аденозиндифосфат (АДФ) (из поврежденных клеток, либо секретируемый тромбоцитами) и тромбоксан А2 (также секретируется тромбоцитами и дополнительно вызывает вазоконстрикцию). Активированные тромбоциты приобретают способность к адгезии (прикреплению в места повреждения) и агрегации (друг к другу), формируя гемостатическую пробку, которая закрывает повреждение стенки сосуда. Более того, тромбоциты участвуют в плазменном гемостазе: экспонируют прокоагулянтную мембрану и секретируют α-гранулы [40].

Агрегация тромбоцитов – процесс “склеивания” тромбоцитов, является важным показателем свертываемости крови. Измерение агрегации тромбоцитов рекомендуется выполнять натощак утром. В венозную кровь добавляют вещества-индукторы, усиливающие агрегацию тромбоцитов, идентичные естественным веществам человеческого организма. К ним относятся: арахидоновая кислота, АДФ, ристомицин, адреналин, серотонин, коллаген. Агрегация тромбоцитов с индуктором в норме составляет 50-80%. Методика измерения агрегации тромбоцитов по Борну заключается в определении разницы прохождения света через кровь до и после добавления индуктора агрегации. Различают следующие виды агрегации тромбоцитов: индуцированная и спонтанная; низкая, умеренная и повышенная. Например, изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов позволяет оценить эффективность блокатора P2Y12 рецепторов. Для этой цели используется 5 мкмоль АДФ [41].

В настоящее время доступно несколько методов определения агрегации тромбоцитов: оптическая трансмиссионная агрегометрия по Борну, оптическая детекция агглютинации тромбоцитов (VerifyNow), импедансная агрегометрия (Multiplate), определение вазодилататор-стимулированного фосфопротеина (VASP), анализатор функции тромбоцитов (PFA-100, аналог времени кровотечения *in vitro*) [23]. В исследо-

вании Breet N. и соавторов, опубликованном в JAMA в 2010 году, сравнивали взаимосвязь между разными методами и клиническими исходами у 1.069 пациентов, перенесших плановое стентирование коронарных артерий и принимающих клопидогрел с 2005 по 2007 год. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 1 года. Результаты показали, что применение методов определения агрегации тромбоцитов значительно снижает частоту MACE. Однако прогностическая точность была небольшой. Например, ни один из методов не предоставил точную прогностическую информацию для выявления пациентов с низким и высоким риском кровотечения после имплантации стента [42].

Как упоминалось ранее, ДАТ включает в себя АСК и один из блокаторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, prasugrel или тикагрелор). Данная терапия является «золотым стандартом» при стентировании коронарных артерий [43,44]. Среди них клопидогрел долгое время был наиболее распространенным блокатором P2Y12 рецепторов с неоспоримыми преимуществами, особенно в сочетании с АСК. Однако исследования показали, что фармакодинамический эффект клопидогрела значительно варьирует у индивидуумов, что может привести к его неэффективности и возникновению ишемических или геморрагических осложнений [45,46]. Ранее этот эффект был известен как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, однако теперь он называется ВОРТ. До 25-50% пациентов, получающих клопидогрел, имеют недостаточный фармакологический ответ и, как следствие, недостаточную защиту от неблагоприятных событий (MACE) [47,48]. Мета-анализ, выполненный Sofi F. и соавторами выявил значимую связь между ВОРТ при лечении клопидогрелом и увеличением количества MACE. Тем не менее, клопидогрел все еще широко применяется в составе ДАТ в связи меньшим количеством геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском кровотечений, меньшей стоимостью лечения, удобством приема 1 раз в день и большей приверженностью к терапии [49].

В клинической практике для обнаружения ВОРТ возможно выполнение лабораторного определения агрегации тромбоцитов и генетического тестирования. Тем не менее, рутинное измерение агрегации тромбоцитов не было повсеместно внедрено из-за отсутствия консенсуса относительно оптимального метода и значения нормы. Согласно обзору, проведенному Winter M. и соавторами, хотя персонализированная антитромботическая терапия (ПАТ), контролируемая оценкой функции тромбоцитов, представляется вполне эффективной и удобной для выполнения, остаются противоречивыми результаты некоторых исследований [50]. Другим возможным подходом оценки функции тромбоцитов является генетический анализ.

Однако данный метод дороже и дороже. Клопидогрел представляет собой пролекарство и нуждается в трансформации при участии системы цитохрома P450 в печени и кишечнике. Из системы цитохрома P450 фермент CYP2C19 играет наиболее важную роль в образовании активного метаболита клопидогрела. К другим ферментам системы цитохрома P450, участвующим в метаболизме клопидогрела являются: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A/A5 и CYP2C9 [51]. Согласно обзору, проведенному Osnabrugge R. и соавторами, 11 мета-анализов указывают на связь между аллелями потери функции CYP2C19 и клинической неэффективностью клопидогрела [52].

Многоцентровое слепое рандомизированное исследование ANTARCTIC, опубликованное в 2016 году и включавшее 877 больных острым коронарным синдромом (ОКС) 75 лет и старше, принимавших 5 мг прасугрела в сутки, сообщает об отсутствии снижения смертности с рутинным измерением агрегации тромбоцитов (ОШ - 1,003; ДИ 95%: 0,78-1,29;  $p=0,98$ ) [53]. Исследование TAILOR-PCI, в котором проводился анализ полиморфизма гена изофермента CYP2C19 и их влияние на агрегацию тромбоцитов под действием ДАТ, показало эффективность ДНК-анализа в персонализированной терапии [54,55]. Исследование RAPID-STEMI включало 102 больных ОКС с подъемом сегмента ST с опасными вариантами полиморфизма CYP2C19\*2, CYP2C19\*17 и генотипа ABCB1 TT. Все больные получали АСК с прасугрелом (10 мг в сутки) либо клопидогрелом (150 мг 6 суток, затем 75 мг в сутки). Единицы реактивности тромбоцитов (ЕРТ) >234 (0% и 24,1%,  $p=0,0046$ ), а ЕРТ>208 (3,3% и 34,5%,  $p=0,0025$ ). Исследование показало преимущество использования прасугрела над клопидогрелом в составе ДАТ у данной когорты больных [56].

Результаты рандомизированного контролируемого исследования GRAVITAS не показали разницы в частоте развития MACE и кровотечений не связанных с ЧКВ у пациентов, получавших клопидогрел в стандартной (75 мг) и увеличенной (150 мг) дозе. Однако имеются разногласия с выводами, полученными в других исследованиях [36]. Несколько фармакогенетических исследований показали связь полиморфизма генов резистентности к ДАТ и вероятности MACE [57,58]. Полиморфизмы присутствуют во многих генах: P2Y12, GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP Ib/IX/V, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, COX-1, COX-2 и ABCB1 [58,59]. Как упоминалось ранее, эффективность антиагрегантного действия клопидогрела определяется преимущественно полиморфизмом гена CYP2C19 [60,61]. Обладатели нефункционирующего гена (CYP2C19\*2,\*3) резистентны к антиагрегантному действию клопидогрела [61-65], а обладатели гена (CYP2C19\*17) имеют повышенный риск кровотечения при использовании клопидогрела [66,67]. Также было замечено, что полиморфизм этих

генов лишь незначительно влияет на эффективность прасугрела [68-70]. Так как клопидогрел и прасугрел относятся к тиенопиридиновым пролекарствам им необходим CYP450 для возможности перехода в активное вещество. Однако только 15% всего клопидогрела способно последовательно пройти два процесса оксидации для перехода в активное вещество [71]. В этих процессах участвуют ферменты CYP2C19, CYP3A4/5 и CYP1A2. В то время как до 50% всего прасугрела может переходить в активное вещество под воздействием преимущественно ферментов CYP3A4 и CYP2B6 [72]. В абсорбции клопидогрела и прасугрела участвует белок, кодируемый геном ABCB1. У пациентов с геном ABCB1, имеющих полиморфизм C3435T, наблюдается снижение абсорбции и количества продуктов метаболизма клопидогрела в крови [73]. Исследование TRITON-TIMI 38 выявило, что данный полиморфизм гена связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел [70]. Но в других исследованиях, посвященных изучению влияния полиморфизмов генов CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, P2Y12 на вариабельность ответа клопидогрела не было получено статистически значимых результатов [72]. В исследовании GIFT изучалась корреляция между полиморфизмами 17 генов и VOPT у 1.028 пациентов, получавших антитромботическую терапию АСК с увеличенными дозами клопидогрела до и после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Было установлено, что только полиморфизм CYP2C19\*2 был связан с VOPT, однако не наблюдалось статистически значимого влияния полиморфизма гена ABCB1 на результаты лечения пациентов с использованием клопидогрела [74].

Тикагрелор является эффективным антиагрегантом, не относящимся к тиенопиридинам. Он был одобрен для использования в 2011 году у пациентов с ОКС. Имеются ограниченные фармакогенетические исследования тикагрелора. В анализе подгрупп исследований DISPERSE и DISPERSE-2 изучалась корреляция между полиморфизмами генов P2Y12, P2Y1, ITGB3 и эффективностью тикагрелора. Не было найдено статистически значимого влияния определенных полиморфизмов генов на эффективность тикагрелора [75]. Кроме того, исследования RESPOND и ONSET/OFFSET показали, что эффективность тикагрелора не связана с полиморфизмом генов CYP2C19 и ABCB1 [76]. Затем на основании данных исследования PLATO было также подтверждено отсутствие влияния полиморфизмов генов на результаты лечения тикагрелором [77,78].

Таким образом, использование клопидогрела в клинической практике нередко сопряжено с его недостаточным антитромботическим эффектом, что подтверждается измерением агрегации тромбоцитов с АДФ и генетическим анализом. Появление новых блокаторов



P2Y12 рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и прасугрел) позволило добиться большой антиагрегантной эффективности, однако из-за избыточного угнетения агрегации тромбоцитов у некоторых пациентов увеличилось количество кровотечений. Поэтому коррекция доз этих препаратов на основании лабораторных дан-

ных может уменьшить количество ишемических и геморрагических осложнений.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978; 4(1): 263.
2. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 61–68.
3. Gruntzig A. Results from coronary angioplasty and implications for the future. *Am. Heart J.* 1982; 103: 779–783.
4. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 1987; 316: 701–706.
5. Rousseau H., Puel J., Joffre F., Sigwart U., Duboucher C., Imbert C., Knight C., Kropf L., Wallsten H. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology*. 1987; 164(3): 709–714.
6. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии заболеваний сердца и сосудов. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. 650 с.
7. Hiatt BL, Carter AJ, Yeung AC. The drug-eluting stent: is it the Holy Grail? *Rev Cardiovasc Med.* 2001; 2(4): 190–196.
8. Stawiariski K., Kataria R., Bravo C.A., Villablanca P., Mohananey D., Narasimhan S., Ramakrishna H. Dual-antiplatelet Therapy Guidelines and Implications for Perioperative Management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32(2): 1072–1080.
9. Cayla G., Hulot J.S., O'Connor S.A., et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011; 306: 1765–1774.
10. Brodie B., Pokharel Y., Garg A., et al. Predictors of early, late, and very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1043–1051.
11. D'Ascenzo F., Bollati M., Clementi F., et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013; 167: 575–584.
12. Byrne R.A., Serruys P.W., Baumbach A., Escaned J., Fajadet J., James S. et al. Report of a European Society of Cardiology – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2608–2620.
13. Varenhorst C., Lindholm M., Sarno G., Olivecrona G., Jensen U., Nilsson J., Carlsson J., James S., Lagerqvist B. Stent thrombosis rates the first year and beyond with new- and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(9):816–823.
14. Chen W., Wu Y., Hu Y. Early ( $\leq 30$  Days), Late (31–360 Days) and Very Late ( $> 360$  Days) Stent Thrombosis in Patients with Insulin-Treated versus Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018; 9(3): 1113–1124.
15. Deharo P., Cuisset T. Monitoring platelet function: what have we learned from randomized clinical trials? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8(5): 621–629.
16. Алекян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вавилова Т.В., Вершинина М.Г., Воробьева Н.А., Иванова Г.Е., Ломакин Н.В., 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; 10(6): 679–687.
17. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной активности: кризис доверия или поиск новых решений? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013; 9(6): 682–689.
18. 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.
19. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50: 1822–1834.
20. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. 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; 36: 1762–1771.
21. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62:2261–2273.
22. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(12): 919–933.
23. Aradi D., Storey R.F., Komocsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014; 35: 209–215.
24. Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E., Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 986–993.
25. Gum P.A., Kottke-Merchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:961–965.
26. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.J. et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002; 105: 1650–1655.

27. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(3): 301-305.
28. Сулимов В.А., Мороз Е.В., Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(1): 23-30.
29. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J. et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 27-33.
30. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S. et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? J Am Coll Cardiol. 2007; 49: 657-666.
31. Kuliczowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the working group on antiplatelet drugs resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the polish cardiac society, endorsed by the working group on thrombosis of the European society of cardiology. Eur Heart J. 2009; 30: 426-435.
32. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А., Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология. 2008; 6: 35-38.
33. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.В., Попов Е.Г. Проблема оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. Терапевтический архив. 2009; 5: 41-47.
34. Абугов С.А., Поляков Р.С., Саакян Ю.М., Пурецкий М.В. Рутинное мониторирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижает риск развития подострого тромбоза стентов. Тезисы Третьего Российского съезда интервенционных кардиоангиологов. 2008: 11.
35. Winter M.P., Kozinski M., Kubica J. et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. Post Cardiol Inter. 2015; 11(4):259-280.
36. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. The GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011; 305(11): 1097-1105.
37. Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E. et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J. 2009; 30: 1753-1763.
38. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity in clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study. J Am Coll Cardiol. 2012; 59(24):2159-2164.
39. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Ларин А.Г. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(4): 531-553.
40. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, 3-е издание, в 3-х томах, 2005 г.
41. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Сироткина О.В. и др. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2010; 8: 14-22.
42. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA. 2010; 303(8): 754-762.
43. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. Circulation. 2016; 134(10): 123-155.
44. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur J Cardiothorac Surg. 2014; 46(4): 517-592.
45. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. Circulation. 2003; 107(23): 2908-2913.
46. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., Beinart R., Goldenberg I. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004; 109(25): 3171-3175.
47. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol. 2013; 62:2261-2273.
48. Siller-Matula J.M., Trenk D., Schrör K., Gawaz M., Kristensen S.D., Storey R.F. et al. Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality. JACC Cardiovasc Interv. 2013; 6(11): 1111-1128.
49. Sofi F., Giusti B., Marcucci R., Gori A.M., Abbate R., Gensini G.F. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. Pharmacogenomics J. 2011; 11(3): 199-206.
50. Winter M.P., Kozinski M., Kubica J. et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. Post Cardiol Inter. 2015; 11(4):259-280.
51. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. Eur Heart J. 2010; 31(24): 2974-2976.
52. Osnabrugge R.L., Head S.J., Zijlstra F., Ten Berg J.M., Hunink M.J., Kappetein A.P. et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. Genet Med. 2015; 17(1): 3-11.
53. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., Leclercq F., Manzo-Silberman S., Saint-Etienne C. et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients

- stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2015-2022.
54. Pereira N.L., Sargent D.J., Farkouh M.E., Rihal C.S. Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12(8):475–487.
  55. Yang Y., Lewis J.P., Hulot J.S., Scott S.A. The Pharmacogenetic Control of Antiplatelet Response: Candidate Genes and CYP2C19. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11(10):1599–1617.
  56. So D.Y., Wells G.A., McPherson R., Labinaz M., Le May M.R., Glover C. et al. A prospective randomized evaluation of a pharmacogenomic approach to antiplatelet therapy among patients with ST-elevation myocardial infarction: the RAPID STEMI study. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(1):71–78.
  57. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373(9660): 309–317.
  58. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009; 360(4): 363–375.
  59. Beitelshes A.L., Voora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmgenomics Pers Med*. 2015; 8: 43–61.
  60. Campo G., Miccoli M., Tebaldi M., Marchesini J., Fileti L., Monti M., et al. Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity. *Platelets*. 2011; 22(6): 399–407.
  61. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8): 849–857.
  62. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006; 108(7): 2244–2247.
  63. Hochholzer W., Trenk D., Fromm M.F., Valina C.M., Startz C., Besterhorn et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after load and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(22): 2427–2434.
  64. Fontana P., James R., Barazer I., Berdague P., Schved J.F., Rebsamen M. et al. Relationship between para-oxonase-1 activity, its Q192R genetic variant and clopidogrel responsiveness in the ADRIE study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(8): 1664–1666.
  65. Mega J.L., Hochholzer W., Frelinger A.L., Kluk M.J., Angiolillo D.J., Kereiakes D.J. et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA*. 2011; 306(20): 2221–2228.
  66. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010; 121(4): 512–518.
  67. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J. et al. The CYP2C19\*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(9): 1640–1646.
  68. Franken C.C., Kaiser A.F., Kruger J.C., Overbeck K., Mugge A., Neubauer H. et al. Cytochrome P450 2B6 and 2C9 genotype polymorphism - a possible cause of prasugrel low responsiveness. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1): 131–140.
  69. Cuisset T., Loosveld M., Morange P.E., Quilici J., Moro P.J., Saut N. et al. CYP2C19\*2 and \*17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012; 5(12): 1280–1287.
  70. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*. 2010; 376(9749): 1312–1319.
  71. Sangkuhl K., Klein T., Altman R. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2010; 20(7): 463–465.
  72. Ancrenaz V., Daali Y., Fontana P., Besson M., Samer C., Dayer P. et al. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab*. 2010; 11(8): 667–677.
  73. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., Lazar A., Jung N., Goeser T. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(5): 486–501.
  74. Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(22): 1928–1937.
  75. Storey R.F., Melissa Thornton S., Lawrance R., Husted S., Wickens M., Emanuelsson H. et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009; 20(5): 341–348.
  76. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C., Storey R.F., Armstrong M., Butler K. et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFF-SET and RESPOND genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(6): 556–566.
  77. Akerblom A., Eriksson N., Wallentin L., Siegbahn A., Barratt B.J., Becker R.C. et al. PLATO Investigators. Polymorphism of the cystatin C gene in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATElet inhibition and patient Outcomes study. *Am Heart J*. 2014; 168(1): 96–102.
  78. Varenhorst C., Eriksson N., Johansson A., Barratt B.J., Hagstrom E., Akerblom A. et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2015; 36(29): 1901–1912.

© Гительзон Даниил Георгиевич (danielgitelson@gmail.com), Файбушевич Александр Георгиевич (faibushevich.a@gmail.com)  
 Максимкин Даниил Александрович (danmed@bk.ru), Веретник Галина Ивановна (m-veretnik@mail.ru)  
 Баранович Владислав Юрьевич (vubara@mail.ru), Гительзон Екатерина Александровна (altnlu88@mail.ru)  
 Васильев Александр Эдуардович (vasilisa\_oven@mail.ru), Данишян Карен Исмаилович (ntanisian@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»