

ВЫСОКАЯ ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ НА ФОНЕ ДВОЙНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ, ВЫЯВЛЕННАЯ МЕТОДОМ ОПТИЧЕСКОЙ АГРЕГОМЕТРИИ, И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.Ф. Пучиньян*, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Л.И. Малинова

Научно-исследовательский институт кардиологии Саратовского государственного медицинского университета им В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить частоту встречаемости высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) на фоне двойной антиагрегантной терапии (ДАТ) ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом методом оптической агрегометрии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) после стентирования коронарных артерий в реальной клинической практике и определить ее значение для прогноза клинического течения и исходов заболевания.

Материал и методы. В исследование включены пациенты после стентирования коронарных артерий и назначения ДАТ. У всех пациентов исходно проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов методом оптической агрегометрии. Выявляли резистентность к АСК, клопидогрелу и ДАТ. Конечные точки – случаи повторных атеротромботических событий (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ишемический инсульт, тромбоз стента). Приверженность терапии определяли с помощью теста Мориски-Грина при телефонных контактах с больными.

Результаты. В окончательный анализ были включены 97 пациентов. Риск развития инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии у пациентов с резистентностью к АСК был значимо выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантной терапии (ААТ) [относительный риск (ОР)=7,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8-20,54; $p=0,045$]. Максимальный ОР развития тромбоза стентов был у пациентов, резистентных к терапии клопидогрелом (ОР=7,1; 95% ДИ 1,41-35,82; $p=0,0485$) и ДАТ (ОР=12,8; 95% ДИ 4,5-36,38; $p=0,0491$), по сравнению с пациентами, чувствительными к ААТ. Резистентность к ДАТ ассоциировалась с большим ОР развития комбинированной конечной точки по сравнению с чувствительностью к ААТ (ОР=10,24; 95% ДИ 3,96-26,5; $p=0,046$) и имела тенденцию к ассоциации с повышением риска развития комбинированной конечной точки по сравнению с изолированной резистентностью к АСК (ОР=1,3; 95% ДИ 0,68-2,6; $p=0,081$).

Заключение. ВОРТ на фоне ДАТ часто встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий. Рутинное использование оптической агрегометрии на фоне ДАТ может выявить пациентов с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть у них назначение альтернативной ААТ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, резистентность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(4):385-390

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390>

High residual platelet reactivity during dual antiplatelet therapy, found by optical aggregometry and the rate of atherothrombotic complications after coronary artery stenting in patients with ischemic heart disease in clinical practice

N.F. Puchinyan*, N.V. Furman, P.V. Dolotovskaya, L.I. Malinova

Research Institute for Cardiology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To study the prevalence of high residual platelet reactivity (HRPR) during the dual antiplatelet therapy (DAT) with acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel by optical aggregometry in patients with ischemic heart disease (IHD) after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in clinical practice, as well as to determine its value for the prediction of clinical course and outcome of disease.

Material and methods. Patients after PTCA and during DAT were included into the study. Evaluation of the functional activity of platelets by optical aggregometry was performed in all patients at baseline. Resistance to ASA, clopidogrel and DAT were detected. Endpoints included cases of repeated atherothrombotic events (sudden cardiac death, myocardial infarction, unstable angina, ischemic stroke, stent thrombosis). Adherence to therapy was evaluated by Morisky-Green test.

Results. 97 patients were included into the final analysis. The risk of myocardial infarction or unstable angina pectoris in the ASA-resistant patients was significantly higher than this in the DAT-sensitive patients [relative risk (RR)=7.68; 95% confidence interval (CI) 2.8-20.54; $p=0.045$]. Maximum RR for stent thrombosis was in clopidogrel-resistant (RR=7.1; 95% CI 1.41-35.82; $p=0.0485$) and DAT-resistant patients (RR=12.8; 95% CI 4.5-36.38; $p=0.0491$), compared with patients with a sensitivity to antiplatelet therapy. DAT-resistance was associated with a higher RR of the combined endpoint, compared with the sensitivity to antiplatelet therapy (RR=10.24; 95% CI 3.96-26.5; $p=0.046$), and have a tendency to association with increased risk of combined endpoint compared with isolated ASA-resistance (RR=1.3; 95% CI 0.68-2.6; $p=0.081$).

Conclusion. HRPR during DAT is common in clinical practice in patients with ischemic heart disease after PTCA. Routine use of optical aggregometry in DAT may help to identify patients with an increased risk of thrombotic events in the postoperative period and to assign them an alternative antiplatelet therapy.

Keywords: ischemic heart disease, antiplatelet therapy, acetylsalicylic acid, clopidogrel, resistance.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(4):385-390

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-4-385-390>

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author): puchin@yandex.ru

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович – к.м.н., н.с. отдела атеросклероза и ХИБС НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. отделом неотложной кардиологии НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Долотовская Полина Владимировна – к.м.н., н.с. того же отдела

Малинова Лидия Игоревна – д.м.н., зав. отделом атеросклероза и ХИБС НИИ кардиологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Антиагрегантная терапия (ААТ) показана при лечении и профилактике целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в основе патогенеза которых лежит атеротромбоз [1, 2]. По современным представлениям обязательным считается назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК), блокирующей только один путь активации тромбоцитов – синтез тромбосана A_2 (TxA_2), в сочетании с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов, блокирующими АДФ-зависимую активацию тромбоцитов (клопидогрел, prasugrel, тикагрелор), т. е. – двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [2, 3].

Антиагрегантные препараты (ААП) обеспечивают адекватное подавление агрегации тромбоцитов не у всех больных [случаи т.н. «резистентности к АСК/клопидогрелу/ДАТ», «недостаточного ответа на терапию», «высокой остаточной реактивности тромбоцитов» (ВОРТ)], что сопровождается повышенным риском тромбоцических событий [например, повторных инфарктов миокарда (ИМ), тромбозов стентов]. Поэтому оценка функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) на фоне ААТ, для которой предлагается использовать ряд методов [4-8], теоретически может позволить выделить пациентов, нуждающихся в модификации ААТ, и свести к минимуму риск как ишемических, так и геморрагических осложнений, т.е. персонализировать лечение [2-4, 9-11]. Однако ряд авторов указывают на отсутствие серьезной доказательной базы для персонализации ААТ [6, 10], считая ее внедрение в клиническую практику преждевременным, ограничивая ее целесообразностью применения в ряде клинических ситуаций, в частности, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с высоким риском тромбоцических осложнений [4, 6, 8].

Вопрос о возможности, необходимости и эффективности контроля ФАТ у всех без исключения пациентов, получающих ААП, все еще остается предметом изучения. В реальной клинической практике ДАТ приходится назначать пациентам, которые не включались в рандомизированные клинические исследования – например, тем, у кого не проводилась по тем или иным причинам коронарография или стентирование коронарных артерий (КА). Это приводит к существенным различиям в терапии больных, лечившихся «как в исследованиях», и пациентов в реальной (рутинной) клинической практике, которые не были бы включены в данные исследования, т.н. «неизученным» [12].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости ВОРТ (резистентности к ААТ) на фоне ДАТ методом оптической агрегометрии у больных ИБС после стентирования КА в реальной клинической практике, и определение ее значения для прогноза клинического течения и исходов заболевания.

Материал и методы

Исследование проведено на базе отделения кардиологии одной из клинических больниц г. Саратова. Обследовано 135 пациентов с ИБС [20 женщин (14,8%) и 115 мужчин (85,2%)], у которых было проведено стентирование КА с последующим назначением ДАТ. Исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и Должной клинической практики (GCP). Протоколы были одобрены локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: документально подтвержденная ИБС (острый коронарный синдром/ИМ в анамнезе или стенокардия напряжения II-III функционального класса; выявленное гемодинамически значимое поражение коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ ствола левой КА и/или стеноз $\geq 70\%$ другой локализации) при коронароангиографии; ДАТ (АСК в дозе от 75 до 125 мг/сут в течение не менее 7 сут и клопидогрел 75 мг/сут не менее 5 дней).

Антиагрегантная терапия (выбор конкретного препарата, смена препарата, длительность) назначалась лечащими врачами стационара, а после выписки – поликлиник, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и соответствовала повседневной (рутинной) практике ведения больных ИБС после стентирования коронарных артерий в г. Саратове.

Критерии исключения: прием нестероидных противовоспалительных средств; антикоагулянтная терапия нефракционированным или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 часа; большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей 1 нед; злокачественные парапротеинемии; семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови; содержание тромбоцитов $\leq 150 \cdot 10^3/\text{л}$ или $\geq 450 \cdot 10^3/\text{л}$; миелопролиферативные нарушения или случаи гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

У всех включаемых лиц до проведения стентирования на фоне ДАТ брались образцы крови для изучения ФАТ методом оптической агрегометрии. Наличие резистентности к АСК констатировали в случае выявления отсутствия подавления синтеза TxA_2 в тромбоцитах (формирование второй волны агрегации на агрегатограмме при 5 мкМ АДФ-индуцированной агрегации). Недостаточная эффективность применения клопидогрела констатировалась при сохранении суммирующего индекса агрегации тромбоцитов при стимуляции 5 мкМ АДФ более 50%. Резистентность к ДАТ определялась как выявление сочетания признаков резистентности к АСК и клопидогрелу. Забор образцов крови проводился однократно, при включении в исследование.

В изначальной популяции ($n=135$) у 15 пациентов была выявлена резистентность к АСК, у 27 – резистентность к клопидогрелу, у 5 – резистентность к ДАТ.

Через 1 и 6 мес и далее через каждые 6 мес проводились телефонные контакты с пациентами/родственниками пациентов. При невозможности установить контакт с пациентом или его родственниками данные таких пациентов исключались из анализа. По этой причине из анализа из исследования выбыло 4 пациента. В качестве конечных точек были выбраны случаи повторных атеротромботических событий: внезапная сердечная смерть, ИМ, нестабильная стенокардия (НС), ишемический инсульт, тромбоз стента и комбинированная конечная точка, включавшая все перечисленные события.

Приверженность ААТ определяли при помощи теста Мориски-Грина [13]. Из анализа исключались больные, не придерживавшиеся назначенной терапии (набравшие менее 3 баллов по результатам теста Мориски-Грина), прекращавшие прием АСК и/или клопидогрела более чем на 7 дней в году, перешедшие на прием других антитромбоцитарных препаратов. Всего по причине низкой приверженности исключено из анализа 34 человека (25,95%). Таким образом, приверженность ААТ составила 74,05%.

В окончательный анализ были включены 97 пациентов из первоначально включенных 135 человек, что составило 71,9%. Как указывалось ранее, 4 выбыло из-за невозможности контакта и 34 – вследствие недостаточной приверженности ААТ.

Поводом для исключения из анализа лиц, недостаточно приверженных ААТ, послужили данные о недостаточном подавлении активности тромбоцитов при низкой приверженности [4].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета Statistica (Statsoft, США). Анализ полученных данных производился с расчетом средних значений непрерывных величин и их стандартного отклонения. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводили с помощью теста Вилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовали тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществляли с использованием точного критерия Фишера. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовали непараметрический корреляционный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Период наблюдения составил в среднем 28 ± 5 мес (от 24 до 36 мес).

В зависимости от чувствительности к ААТ все пациенты были поделены на 4 группы: 1-я группа – 64 пациента, чувствительных к терапии (66%; 59 мужчин и

5 женщин); 2-я группа – 10 пациентов с резистентностью к аспирину (10,3%; все мужчины); 3-я группа – 18 пациентов, не чувствительных к терапии клопидогрелом (18,5%; 17 мужчин и 1 женщина); 4-ю группу составили 5 пациентов с резистентностью к ДАТ (5,2%; 4 мужчины и 1 женщина).

Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов в данной выборке подчинялись закону нормального распределения.

Характеристика больных, включенных в окончательный анализ, представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по клинической картине, наличию факторов риска, тяжести поражения коронарных артерий, показателям биохимического и общего анализа крови, содержанию фибриногена и анти-тромбина III, проводимой терапии (β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины). Исключение составила частота случаев трехсосудистого поражения, которое встречалось значимо чаще в группе 3 по сравнению с группой 1, но не 2 и 4, что можно считать случайным событием в малой выборке (табл. 1).

Всего за период наблюдения у 97 пациентов, включенных в окончательный анализ, было зарегистрировано 13 повторных ИМ (13,4%), 5 эпизодов нестабильной стенокардии (5,2%), 12 случаев тромбоза установленных стентов (12,3%).

Наблюдалась умеренная корреляция между развитием тромбоза стентов и повышенной ФАТ ($\rho=0,3589$ $p=0,0004$), а также между развитием тромботических осложнений (ИМ/инсульт/нестабильная стенокардия) и выявляемой неэффективностью терапии АСК ($\rho=0,7001$; $p<0,0001$). Наиболее значимая сильная корреляция была обнаружена между случаями развития тромбоза стентов, возникновением ИМ, выявляемой резистентностью к ДАТ ($\rho=0,7784$; $p<0,0001$). Риск развития ИМ/НС после стентирования КА у лиц с резистентностью к АСК был значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к ААТ (относительный риск (ОР)=7,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,8-20,54; $p=0,045$) (рис. 1). Наибольший ОР развития тромбоза стентов был у пациентов, резистентных к терапии клопидогрелом [ОР=7,1; 95% ДИ 1,41-35,82; $p=0,0485$] и ДАТ (ОР=12,8; 95% ДИ 4,5-36,38; $p=0,0491$), по сравнению с пациентами, чувствительными к ААТ. Наличие у пациента резистентности к ДАТ ассоциировалось с большим относительным риском развития комбинированной конечной точки по сравнению с эффективностью ААТ (ОР=10,24; 95% ДИ 3,96-26,5; $p=0,046$), и имело тенденцию к ассоциации с повышением риска развития комбинированной конечной точки по сравнению с наличием изолированной резистентности к АСК (ОР=1,3; 95% ДИ 0,68-2,6; $p=0,081$) (рис. 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients tested for groups of sensitivity to antiplatelet therapy
Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам чувствительности к ААТ

Параметр	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=10)	Группа 3 (n=18)	Группа 4 (n=5)
Возраст, лет	52,2±9,2*	52,9±10,3*	53,8±11,5*	50,6±11,3
Мужчины, %	92,2	100	94,4	80
Курение, %	18,7	20	22,2	0
Сахарный диабет, %	3,1	10	0	20
ИМ в анамнезе, %	48,4	40	33,3	0
Поражение коронарных артерий, %				
• 1-сосудистое	37,5	20	22,2	0
• 2-сосудистое	26,6	50	16,6	40
• 3-сосудистое	35,9	30	61,1	60
Тромбоциты, 10 ⁹ /мл	257,02±72,0	242,0±86,6	252,5±66,6	278,8±126,7
Глюкоза крови, ммоль/л	4,85±1,13	4,66±0,94	4,79±0,58	4,83±0,79
Общий холестерин, мг/дл	193,5±33,1	173,8±37,3	178,8±30,2	184,3±50
Триглицериды, мг/дл	103,6±24,5	102,5±30,2	91,9±14,1	92,8±28,4
Креатинин, мг/дл	0,8±0,1	0,85±0,1	0,79±0,06	0,84±0,08
ПТИ, %	100,1±8,4	104,3±7,5	91,4±19,2	105,5±10,1
АЧТВ, %	29,4±6,9	29±2,2	28,4±3,1	29,4±5,7
Фибриноген, г/л	3,8±2,9	4,2±0,6	3,7±1,4	4±0,6
Антитромбин III, %	102,5±5,5	105,6±9,8	97,4±9,3	103,8±7,4

Данные представлены в виде М±SD; *p<0,05 по сравнению с группой 4
ИМ – инфаркт миокарда; ПТИ – протромбиновый индекс; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Обсуждение

Феномен развития повторных тромботических осложнений на фоне терапии АСК было предложено считать проявлениями «резистентности к АСК», которая наблюдается, по некоторым данным, в 5-48% случаев [14-16]. Рядом авторов наличие резистентности к АСК подвергается сомнению, высказывается предположение, что причиной неудачного лечения АСК является отказ от приема препарата (недостаточная приверженность), а также взаимодействие тромбоцитов с другими ингибиторами активной зоны фермента ЦОГ-1, та-

кими как ибупрофен или напроксен, а случаи недостаточного ингибирования агрегации тромбоцитов на фоне терапии АСК объясняются псевдорезистентностью, обусловленной замедленным всасыванием лекарственного средства в связи с кишечнорастворимой оболочкой препарата [17].

По аналогии с «резистентностью к АСК» существует «резистентность к клопидогрелу», ассоциирующаяся с увеличением в 4 раза частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении периода наблюдения в 12 мес [18]. В ряде случа-

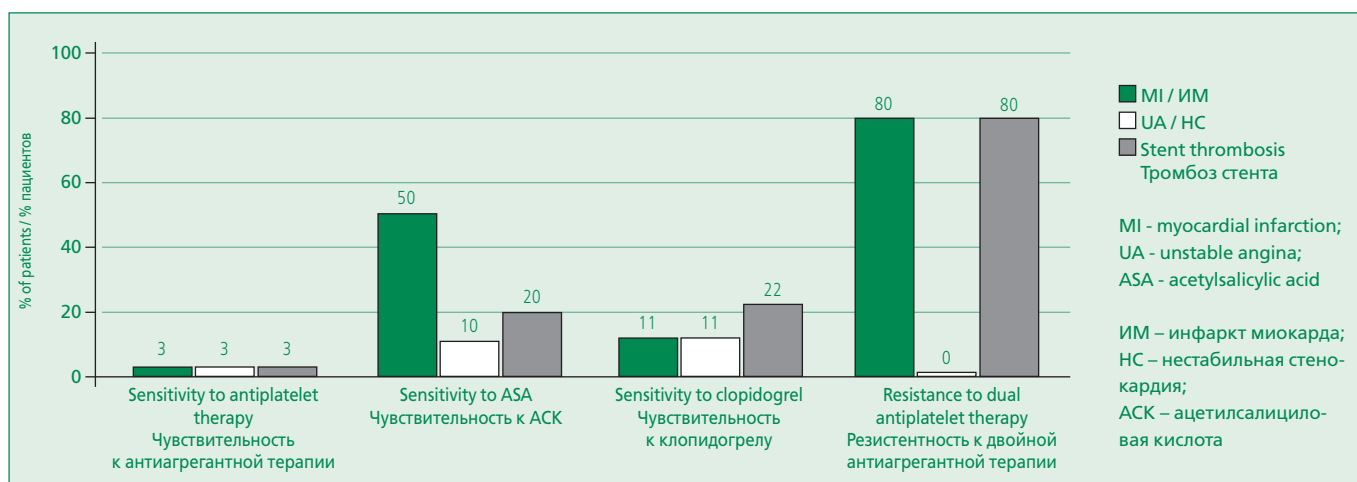


Figure 1. The incidence of recurrent atherothrombotic complications within 12 months depending on the patient's sensitivity to antiplatelet therapy

Рисунок 1. Частота развития повторных атеротромботических осложнений в течение 12 мес в зависимости от чувствительности пациентов к ААТ

ев можно говорить о «резистентности к ДАТ», при этом наблюдаются достаточно большие расхождения в оценке распространенности резистентности к ДАТ (АСК+клопидогрел) [19-23].

Так же как и для АСК, возможной причиной ВОРТ на фоне терапии клопидогрелом («резистентности» к клопидогрелу) может быть недостаточная приверженность пациентов к предписанной терапии [4], что вынудило нас исключить из окончательного анализа ряд больных с целью избежать влияния недостаточной приверженности ААТ на частоту развития неблагоприятных событий в период наблюдения.

Нами отмечена резистентность к АСК (ВОРТ на фоне терапии) у 11,1%, к клопидогрелу – примерно у 20%, а к ДАТ – у 5,2% обследованных пациентов, что согласуется с данными, представленными Европейским обществом кардиологов [21]. Также это соответствует данным отечественных исследователей, которые обнаружили, что у пациентов со стабильными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, резистентность к АСК отмечалась в 21% случаев, к клопидогрелу – в 56% случаев, к обоим АТП (к ДАТ) – в 8% [18], несмотря на относительно небольшое количество наблюдавшихся нами больных.

Вариабельность изменений ФАТ на фоне терапии АСК и/или клопидогрелом хорошо известна, также как и разнообразие факторов, способных повлиять на результат пробы. Последние, помимо генетических факторов или сопутствующей терапии, а также метода определения (метаболиты, разные приборы, цельная кровь и т.п.), зависят от выбора антикоагулянта, использованного для забора образца крови, до использованного агониста агрегации и его концентрации [7].

Выбранный нами метод – изучение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов – позволяет моментально оценивать эффективность ААТ клопидогрелом и АСК. Использование низкой концентрации АДФ (5 мкМ) позволило нам с помощью одного индуктора произвести оценку эффективности не только клопидогрела, но и АСК. Наблюдаемое недостоверное изменение уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после назначения ААП подтвердило правильность выбора в качестве критерия резистентности к клопидогрелу – сохранения уровня АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов >50% вместо использования показателя Δ агрегации [24].

По нашим данным ВОРТ на фоне ДАТ в стационаре ассоциируется с худшим прогнозом больных, несмот-

ря на их приверженность рекомендованной ААТ. Выявление взаимосвязи между недостаточным ингибированием ФАТ (ВОРТ) на фоне ААТ и неблагоприятными исходами (НС, ИМ, тромбозом стента) позволяет обсуждать вопрос о возможной модификации ААТ, исходя из показателей ФАТ [25, 26]. Среди возможных вариантов можно обсуждать увеличение дозы клопидогрела [27], либо его замену на другие блокаторы P2Y₁₂ рецепторов (тикагрелор или прасугрел) [28-30].

К ограничениям нашего исследования следует отнести, прежде всего, малый размер выборки, а также то, что пациенты принимали ААП, которые самостоятельно приобретали в аптеках, что приводило к использованию разных воспроизведенных препаратов (дженериков) как АСК, так и клопидогрела. Кроме этого, нельзя исключить, что на степень приверженности рекомендованной ААТ включенных в исследование пациентов могло оказать влияние как место назначения лечения (специализированный центр), так и телефонные контакты с исследователями.

Заклучение

Резистентность к ДАТ АСК+клопидогрел (ВОРТ на фоне ДАТ АСК+клопидогрел) относительно часто (5,2% пациентов) встречается в реальной клинической практике у больных ИБС, перенесших стентирование КА, что необходимо учитывать при планировании ААТ.

Рутинное использование оптической агрегометрии на фоне ДАТ АСК+клопидогрел перед плановым ЧКВ может позволить выявить лиц с повышенным риском тромботических событий в послеоперационном периоде и рассмотреть возможность назначения альтернативной ААТ – комбинации АСК с тикагрелором либо прасугрелом.

Даже однократное определение методом оптической агрегометрии ВОРТ на фоне ДАТ АСК+клопидогрел на стационарном этапе у больных ИБС, перенесших стентирование КА, может позволить выделить группу пациентов, имеющих повышенный риск развития тромботических событий в течение, как минимум, 2 лет после оперативного вмешательства.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2922-32.
2. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A., et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(Suppl): e89S-e119S.
3. Sabouret P., Rushton-Smith S.K., Kerneis M. et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management, and duration. *Eur Heart J* 2015; 1: 198-204.
4. The role of testing platelet functional activity in the prevention of cardiovascular events in patients receiving antiplatelet therapy. Conclusion of the Council of Experts. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014; 10(6): 679-87. In Russian (Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антиагрегантную терапию. Заключение Совета Экспертов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(6): 679-87).
5. Greenstein JI, Kosinova AA, Greenstein IY. Monitoring antiplatelet therapy: a crisis of confidence or the search for new solutions? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(6): 682-9. In Russian (Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антиагрегантной терапии: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(6): 682-9).
6. Komarov AL, Panchenko EP. Testing the function of platelets to assess the risk of thrombosis and bleeding in patients with coronary artery disease treated with antiplatelet agents. *Russian Cardiology Journal* 2015; 3(119): 25-34. In Russian (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).
7. 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: 1822-34.
8. 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: 1762-71.
9. 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: 2261-73.
10. Aradi D., Storey R.F., Komócsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2014; 35: 209-15.
11. 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): 919-33.
12. De Luca L., Leonardi S., Smecca I. M. et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart J* 2015; 1: 168-78.
13. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
14. Mason PJ, Jacobs AK, Freedman JE. Aspirin Resistance and Atherothrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 986-93.
15. Gum P.A., Kottke-Marchant 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: 961-5.
16. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. 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: 1650-5.
17. Martynov AI, Akatova EV, Urлаева IV, Nikolin OP. True resistance to aspirin and pseudoresistance. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9(3): 301-5. In Russian (Мартьянов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(3): 301-5).
18. Sulimov VA, Moroz EV. Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective coronary stenting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(1): 23-30. In Russian (Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антиагрегантным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(1): 23-30).
19. 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.
20. 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: 657-66.
21. 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: 426-35.
22. Aynedinova DH, Udovychenko AE, Sulimov VA. Resistance to antiplatelet agents in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Kardiologiya* 2008; 6: 35-8. In Russian (Айнединова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиагрегантным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Кардиология 2008; 6: 35-8).
23. Buryachkovskaya LI, Uchitel IA, Sumarokov AV, Popov EG. Problems of efficiency assessment antiplatelet therapy in clinical practice. *Ter Arkhiv* 2009; 5: 41-7. In Russian (Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.В., Попов Е.Г. Проблемы оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. Терапевтический Архив 2009; 5: 41-7).
24. Frolova NS, Shakhnovich RM, Sirotkina OV, et al. Resistance to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *Ter Arkhiv* 2010; 8: 14-22. In Russian (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).
25. Winter M.P., Kozłowski M., Kubica J., et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej* 2015; 11(4): 259-80.
26. Aradi D., Collet J.P., Mair J. et al. Platelet function testing in acute cardiac care - is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost* 2015; 113(2): 221-30.
27. 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): 1097-105.
28. Michelson A.D., Frelinger A.L. 3rd, Braunwald E., et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1753-63.
29. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. 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: results of the TRIGGER-PCI study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(24): 2159-64.
30. Gilyarevsky SR, Orlov VA, Kuzmina IM, Larin AG. Alternative approaches to the use of a two-antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidence, recommendations and actual practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012; 8(4): 531-53. In Russian (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): 531-53).

Поступила: 10.03.2016

Принята в печать: 23.06.2016