

Ш.Б. Жангелова, Р.Т. Куанышбекова, Д.А. Капсултанова, И.М. Сафарова, Ф.Н. Нурмухаммат, Л.Ж. Умирбекова
КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова,

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней

К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме: В данном обзоре литературы приведена выборка исследований, подтверждающих факт эффективности исследования ВОРТ прикроватным методом на приборе VerifyNow (быстрым и точным, не требующим специально обученного персонала) у пациентов со стабильной стенокардией с целью модификации антиагрегантной терапии для улучшения прогноза.

Ключевые слова. Стабильная стенокардия, высокая остаточная реактивность тромбоцитов.

В структуре смертности населения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующую позицию во всем мире, в том числе и в нашей Республике. Адекватность и эффективность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в значительной степени определяют прогноз пациентов с ССЗ. Высокий процент «Больших кардиальных событий» (40-45% по данным годовых отчетов городского кардиологического центра г Алматы за 2018-2019 годы): острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия (НС), тромбоз стента с развитием острого инфаркта миокарда с подъемом и без подъема ST, тромбоз стента, в том числе повторные инфаркты и инсульты диктуют необходимость изучения и поиска эффективных схем антиагрегантной терапии, возможно - на основе изучения агрегации тромбоцитов и других факторов риска. В разных популяциях имеется существенная разница в чувствительности или ответе на терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), или клопидогрелем (монотерапия АСК, ацетилсалициловая кислота+клопидогрель). Однако механизмы, лежащие в основе повышенной склонности тромбоцитов к агрегации, остаются малоизученными. Но установлено, что на фоне коррекции факторов риска, которые обуславливают активацию тромбоцитов или их структурные изменения: устранение дислипидемий, коррекция артериального давления - меняется и агрегация тромбоцитов.

У пациентов с ВОРТ (высокой остаточной реактивностью тромбоцитов) отмечается примерно в 4 раза больший риск развития тромбоза стента в течение 30 дней по данным крупнейшего регистра из 8575 пациентов по изучению взаимосвязи между реактивностью тромбоцитов и тромбозом стентов [1].

Цель настоящего обзора - определить необходимость исследования ВОРТ у пациентов с ИБС, получающих терапию АСК или клопидогрелем, и ее влияние на возможность персонализированного подбора антиагрегантной терапии с целью улучшения прогноза.

Согласно рекомендациям ведущих международных сообществ, в том числе Европейского общества кардиологов, четко определены схемы сроки антиагрегантной терапии после ОКС и стентирования [2]. Американское общество кардиологов рекомендует, что исследование высокой остаточной реактивности тромбоцитов для оценки функции тромбоцитов может рассматриваться у пациентов с нестабильной стенокардией/ИМ без подъема ST (или после ОКС и ЧКВ) на тиаенопиридиновой терапии, если результаты тестирования могут изменить тактику лечения - Класс IIb(B).

В отношении АСК - в отличие от клопидогреля, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и необратимо блокирует циклооксигеназный механизм активации тромбоцитов в дозе ≤ 100 мг. Использование более высоких доз препарата не являлось более эффективным в отношении профилактики тромботических осложнений, но увеличивало риск развития кровотечений [3]. В большинстве крупных исследований "резистентность к аспирину", определенная на основании ВОРТ, не была связана с тромботическими осложнениями у больных, принимавших данный препарат в связи с ЧКВ. Согласно рекомендациям экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского кардиологического общества (ЕКО), 2014г [4,5], оценка чувствительности к АСК однозначно не рекомендуется так же, как и модификация ее дозы в зависимости от ВОРТ.

Тем не менее ряд авторов утверждают, что в некоторых популяциях наблюдается повышенная резистентность к действию АСК. Частота резистентности к аспирину: 30% при дозе 80-100 мг; 15% при дозе 150 мг; 0% при дозе 300 мг. Среди причин резистентности к АСК обсуждаются: вопросы ее биодоступности, низкий комплаенс в приеме АСК, неадекватная доза, взаимодействие с другими НПВС, функциональное состояние тромбоцитов; иные причины: аллергия, курение и т.д. [6].

В отношении клопидогреля: он не является активным веществом и требует для осуществления специфического антитромбоцитарного эффекта сложного преобразования в системе CYP 450. После абсорбции в кишечнике (процесс, контролируемый системой гликопротеина P), около 85% принятого препарата инактивируется эстеразами плазмы и выводится кишечником. Оставшаяся часть (~15%) подвергается двухэтапной биотрансформации в печени с участием ферментов семейства CYP 450, наиболее важным среди которых является CYP2C19*. Образовавшийся короткоживущий активный метаболит осуществляет воздействие на тромбоциты, необратимо связываясь с P2Y12 рецепторами. Логично, что изменение, в силу разных причин, всасывания, либо печеночной трансформации может лежать в основе вариабельности антитромбоцитарного действия клопидогреля. Это хорошо подтверждает факт значительных межиндивидуальных и межпопуляционных различий в показателях ОРТ у лиц, принимающих данный препарат [7].

Исторически для оценки ВОРТ наибольшей известностью пользовалась оптическая агрегатометрия по методу Born, сущность которой заключается в регистрации изменения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы при добавлении к ней индукторов агрегации (применительно к клопидогрелу — АДФ, индуктор, специфичный в отношении пуриновых рецепторов тромбоцитов). Одна из первых работ по оценке чувствительности к клопидогрелу была опубликована еще в 2003г, изучившими агрегацию тромбоцитов (АТ) у 96 больных, подвергнутых ЧКВ. Через сутки после приема стандартной насыщающей дозы клопидогреля 300 мг средний уровень АТ, вызванной 5μМ АДФ,

снижился почти в два раза (с 62% до 37%). При этом имелся значительный разброс индивидуальных ответов на препарат с ингибированием АТ в диапазоне от <5% до 90% по сравнению с исходными значениями. Снижение уровня АТ менее, чем на 10% от исходного, было произвольно выбрано авторами в качестве лабораторного критерия, в соответствии с которым более трети пациентов оказались “нечувствительными” к клопидогрелу. Однако, частота резистентности (высокой остаточной реактивности тромбоцитов) к клопидогрелу - 20-40%. Выделены наиболее частые причины резистентности к клопидогрелу: нарушение режима приема препарата; негенетические факторы: сахарный диабет, возраст, почечная и сердечная недостаточность; применение с рядом препаратов (межлекарственные взаимодействия), генетические факторы резистентности – носительство низкофункционального аллеля, при котором образуется меньшее количество активного метаболита клопидогреля [8,9].

О снижении эффективности клопидогреля у некоторых пациентов свидетельствует документ от 12 марта 2010, когда Управление Соединенных Штатов по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) внесло изменения, касающиеся препарата Клопидогрель (Плавикс) для пациентов, у которых неэффективен метаболит препарата и, возможно, поэтому не получается достаточной пользы при его применении. Рекомендовано специалистам здравоохранения рассмотреть использование других антитромбоцитарных медикаментов или альтернативные стратегии дозировок для клопидогреля у больных с идентифицированным снижением метаболизма препарата.

Далее представлены различные аллели CYP2C19, которые составляют генотип пациента:

- аллель CYP2C19*1 обеспечивает полностью функциональный метаболизм клопидогреля;
- аллели CYP2C19*2 и *3 не обеспечивают метаболизма клопидогреля. Эти 2 аллели объясняют большинство сниженных функций аллелей у пациентов (85%) кавказского и азиатского (99%) происхождения, которые классифицированы как недостаточный метаболизм;
- CYP2C19*4, *5, *6, *7 и *8 и другие аллели могут быть ассоциированы с отсутствием или уменьшением метаболизма клопидогреля, но с меньшей частотой, чем CYP2C19*2 и *3 аллели;
- пациент с 2 аллелями, ассоциированными с потерей функции (как определено выше), будет иметь недостаточный статус метаболизма препарата.

Предполагается, что от 2% до 14% общей популяции имеют сниженную метаболическую активность; вариабельность базируется на расовой принадлежности. [10].

При исследовании распространенности и клинического значения высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией Гелис Л.Г. и соавторы, отмечают, что снижение чувствительности к клопидогрелу у лиц с нестабильной стенокардией на стационарном этапе лечения выявлено у 26 (20,5%) человек, из них к дженерическому препарату – у 19 (15%) лиц, к оригинальному клопидогрелу – у 7 (5,5%) пациентов. Снижение чувствительности к АСК выявлено у 22 (17,3%) пациентов с нестабильной стенокардией на стационарном этапе лечения. Выявление одновременной резистентности к клопидогрелу и АСК выявлено у 6,3% пациентов и связано с высоким риском повторных коронарных событий в течение 18 месяцев наблюдения ($r=0,74$; $p=0,0002$), при этом относительный риск составил $OR=8,9$ в сравнении с пациентами с хорошей чувствительностью к антиагрегантам; доверительный интервал [95% ДИ 6,7–31]; $p=0,0001$. Сердечно-сосудистые осложнения развились у 38 лиц (29,9%) с НС за 18 месяцев наблюдения, из них у 29 пациентов с ВОРТ. Риск развития повторных коронарных событий у лиц с ВОРТ значительно выше, чем у пациентов, чувствительных к антиагрегантам: относительный риск $OR=5,5$; доверительный интервал [95% ДИ 2,7–19]; $p=0,0001$. Прием дженерического клопидогреля сопряжен с ВОРТ у 27,1% пациентов с нестабильной стенокардией. Для решения вопроса о возможности длительного применения дженерического клопидогреля необходимо выполнение агрегатограммы не ранее, чем на 5–7 сутки приема препарата. Определение функциональной активности тромбоцитов у лиц с нестабильной стенокардией, независимо от стратегии лечения, позволяет своевременно выявлять высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов и принимать решение о выполнении коррекции терапии. Таким образом, авторы констатируют, что для пациентов с НС при консервативной тактике ведения целесообразно определение ОРТ, так как снижение чувствительности к клопидогрелу или АСК связано с увеличением в 4 раза числа повторных сердечно-сосудистых событий за 2 года наблюдения, при двойной резистентности – в 8,9 раза [11,12].

В настоящее время оптическая агрегатометрия уходит на второй план, уступая место современным стандартизованным тестам, среди которых ведущими экспертными организациями [13] предлагается использовать оценку АТ на приборе VerifyNow, импедансную агрегатометрию на приборе Multiplate, а также оценку фосфорилирования VASP методом количественной проточной цитометрии. Большие перспективы внедрения оценки функции тромбоцитов в клиническую практику связаны, в первую очередь, с VerifyNow P2Y12. Сущность данного метода заключается в оптическом выявлении тромбоцитарных агрегатов в цельной крови. Агрегация тромбоцитов происходит на поверхности покрытых фибрином шариков под воздействием АДФ, содержащимся в картридже для анализа [14]. Результаты измерения ВОРТ выражаются в условных единицах, получивших название PRU (P2Y12 reaction units). Безусловным достоинством метода является его простота и возможность быстрого получения результатов, фактически не отходя от постели больного. Большинство современных исследований по оценке чувствительности к блокаторам рецептора P2Y12 было выполнено именно с использованием VerifyNow, поэтому считаем необходимым обсудить их результаты более подробно. К настоящему времени накопилось достаточно доказательств тому, что высокие значения PRU на терапии клопидогрелом тесно связаны с развитием ишемических событий. Такая взаимосвязь выражена в наибольшей степени у больных, подвергаемых ЧКВ. Для больных, леченых консервативно, оценка ВОРТ менее значима [15,16]. Одной из наиболее важных задач было установление порогового уровня PRU, превышение которого наилучшим образом определяло бы прогноз. Ранние наблюдательные исследования дали основание полагать, что оптимальное отрезное значение находится в пределах 230-240 PRU [17]. Однако последующие многоцентровые регистры и рандомизированные клинические испытания снизили этот порог до 208 PRU.

Весьма показательным в этом отношении является исследование GRAVITAS [18], в котором чувствительность к клопидогрелу была оценена более, чем у 5000 больных, подвергнутых ЧКВ в связи со стабильной стенокардией, либо ОКС без подъема ST. Критерием ВОРТ было первоначально выбрано значение, превышающее 230 PRU. Такая реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом в стандартной дозе ассоциировалась с более частым возникновением ишемических исходов — сосудистой смерти, нефатального ИМ и тромбоза стента. Однако повышение риска не достигло уровня статистической значимости: $OR=1,68$; 95% ДИ=0,76-3,72; $p=0,2$. Выполненный позже пересчет результатов исследования с более низкой отрезной точкой (208 PRU) увеличил предсказательную ценность теста. Снижение суммарного риска ишемических исходов при значениях PRU <208 достигло почти 80% в течение первых 60 дней ($OR=0,18$; 95% ДИ 0,04-0,79; $p=0,02$) и оставалось достоверным на протяжении всех 6 месяцев лечения ($OR=0,43$; 95% ДИ 0,23-0,82; $p=0,01$). Значимость отрезного значения 208 PRU была подтверждена и в других исследованиях и регистрах, среди которых наиболее крупным на сегодняшний день является ADAPT-DES, 2013г, выполненный на базе 11 госпиталей в США и Германии. В регистр было включено 8583 больных, подвергнутых успешной ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, и получавших стандартное лечение клопидогрелом в течение как минимум 1 года. У половины пациентов основанием для выполнения ЧКВ было наличие ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST. Тестировались две заранее выбранные отрезные точки — 230 и 208 PRU, при этом значимость последней в отношении прогнозирования тромботических исходов оказалась выше. Риск развития тромбоза стента, рассчитанный с поправкой на пол, возраст, клинические и ангиографические факторы (ОКС, почечная недостаточность, особенности стентирования и т. д.) возрастал в 2,49 раза, а риск развития инфаркта миокарда — в 1,42 раза при уровне OPT >208 PRU. Отрицательная предсказывающая ценность теста в отношении развития тромбоза стента составила 99,8%, чувствительность — 74,4% и специфичность — 57,4%.

Таким образом, оценивая функцию тромбоцитов с помощью теста VerifyNow P2Y12, можно с уверенностью говорить о том, что высокая OPT >208 PRU на фоне антитромбоцитарной терапии является фактором риска ишемических событий и, прежде всего, тромбозов стентов. Данное положение отражено в рекомендациях экспертов рабочей группы по тромбозам ЕКО и рекомендациях рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ. На сегодняшний день наиболее актуальным является поиск так называемого “терапевтического окна” OPT, в пределах которого может быть достигнут оптимальный баланс между тромбозами и кровотечениями. Верхнюю границу этого окна, определяющую риск тромботических исходов, можно считать, в известной степени, установленной. Как уже говорилось, для прибора VerifyNow P2Y12 она составляет 208 PRU.

Частота геморрагий закономерно нарастает по мере снижения OPT как при использовании клопидогрела, так и новых блокаторов P2Y12. Речь идет не только о крупных или требующих обращения за медицинской помощью кровотечениях, но о повторяющихся эпизодах экхимозов при ушибах, кровоточивости из десен или носа во время утреннего туалета, из порезов при бритье и т. п. Такие “надоедливые” кровотечения не имеют большой клинической значимости и, по всей видимости, лишь отражают адекватное подавление функции тромбоцитов [19, 20]. Специально оценивать ВОРТ и, тем более, отменять какой-либо из компонентов антиагрегантного лечения в случае их возникновения явно не следует. Данные о границе ВОРТ, ассоциирующейся с увеличением риска серьезных кровотечений, разноречивы. Эксперты рабочей группы американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов в АДФ предлагают ориентироваться на более низкий пороговый уровень OPT — 85 PRU. В любом случае лечебная тактика в отношении больных с чрезмерно подавленной OPT (в отличие от высокой) не определена. По крайней мере, никакой модификации лечения для таких пациентов существующими рекомендациями не предусмотрено [21].

Вообще, следует понимать, что низкая OPT отражает адекватное действие антитромбоцитарного лекарства. Американские и европейские эксперты полагают, что больные ОКС с достаточным снижением OPT на клопидогреле не нуждаются в назначении более активных блокаторов P2Y12.

Возможно, это позволит без ущерба для эффективности повысить безопасность лечения и уменьшить его стоимость (особенно при использовании дешевых генерических препаратов клопидогрела), однако данная концепция основана исключительно на здравом смысле и нуждается в соответствующем документальном подтверждении. На сегодняшний день целесообразность оценки ВОРТ для предотвращения геморрагических осложнений продемонстрирована только в отношении больных, подвергаемых крупным операциям. Как правило, блокатор P2Y12 перед такими операциями следует отменять. Срочную операцию предлагается, по возможности, отложить на 1-2 дня. При выполнении плановых вмешательств клопидогрел отменяют, как минимум, за пять дней. Однако восстановление функции тромбоцитов может наступать раньше, и в этих случаях задержка с выполнением операции не оправдана. В исследовании TARGET CABG [21,22] определение OPT позволило вдвое сократить средний срок ожидания коронарного шунтирования после отмены клопидогрела без увеличения риска развития кровотечений. Эксперты Американского общества торакальных хирургов считают обоснованным оценивать ВОРТ для установления безопасного времени выполнения срочного оперативного вмешательства (в том числе внекардиального) после отмены двойной антитромбоцитарной терапии [23].

Мы считаем, что исследование ВОРТ в казахстанской популяции выявит особенности метаболизма клопидогрела и АСК в казахстанской популяции, что может модифицировать выбор ДАТ у пациентов с ИБС во вторичной и третичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Campo G et al J Am Coll Cardiol. 2011 Jun 21;57(25):2474-83
- 2 COMPASS; Knuuti J et al. Eur Heart J 2019;00:1-71 doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
- 3 Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61088-4.
- 4 Aradi D, Storey RF, Komocsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. European Heart Journal (2014) 35, 209-215 doi:10.1093/eurheartj/ehz375.

- 5 Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Supplementary material. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/suppl/2013/08/23/ehj375.DC1/ehj375supp.pdf>.
- 6 Ю.И.Гринштейн, В.В.Шабалин, И.Ю.Гринштейн, Е.А.Савченко, А.А.Савченко. Резистентность к аспирину: распространенность, известные и предполагаемые причины, принципы диагностики, клинические исходы. //Болезни сердца и сосудов. - №4. - 2007. <http://www.consilium-medicum.com/article/15573>
- 7 Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, et al. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2005 May 24; 111(20): 2560-4.
- 8 Brandt J.T. et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007 Dec;5(12):2429-36
- 9 Geisler T., Schaeffeler E., Dippon J., et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*. 2008 Sep; 9(9):1251-9.
- 10 Управление по контролю за продуктами и лекарствами Соединенных Штатов. Information for Healthcare Professionals: Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate (marketed as Plavix) to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC), <http://www.fda.gov>
- 11 Н.А.Грацианский. АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ.//АТЕРОТРОМБОЗ. - №1 (4) - 2010: 2-52.
- 12 Гелис Л.Г., Медведева Е.А., Русских И.И. Распространенность и клиническое значение высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией.//Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. - 2017, Т. 1. - №1. - С. 57-64.
- 13 РОЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ/ Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления//Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):679-687
- 14 Aradi D, Komocsi A, Price MJ et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 2013. Sep 1. 167(5): 2140-8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.05.100.
- 15 Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е., Шахматова О.О., Джалилова Г.В., Илющенко Т.А. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2011, 2: 8-18.
- 16 Stone GW, Witzensichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-23.
- 17 Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*. 2011 Mar 16;305(11):1097-105. doi: 10.1001/jama.2011.290.
- 18 Damman P, Varenhorst C, Koul S et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Treated With Prasugrel or Clopidogrel (from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry [SCAAR]). *Am J Cardiol*, 2014, 113: 64e69.
- 19 Kristensen S.D. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35(35):2383-431
- 20 Tantry US, Bonello L, Aradi D, for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261-73.
- 21 Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 261-9.
- 22 Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1761-81.
- 23 Комаров А. Л., Панченко Е. П. ТЕСТИРОВАНИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИАГРЕГАНТЫ. //Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 25-34 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-25-34>

**Ш.Б. Жангелова, Р.Т. Қуанышбекова, Д.А. Капсұлтанова,
И.М. Сафарова, Ф.Н. Нұрмұхаммат, Л.Ж. Умирбекова**

**ЖҮРЕКТІҢ ИШЕМИЯЛЫҚ АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ АГРЕГАТТЫҚ
ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІН БАҒАЛАУ (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

Түйін: Бұл шолуда антитромбоциттік терапияны өзгерту үшін тұрақты стенокардиямен ауыратын науқастарда VerifyNow көмегімен төсектегі тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігін зерттеу қажеттілігін қолдайтын зерттеудің мысалы келтірілген (білікті қызметкерлер қажет емес). жақсартылған болжам.

Түйінді сөздер: Тұрақты стенокардия, тромбоциттердің жоғары қалдық реактивтілігі.

**Sh.B. Zhangelova, R.T. Kuanyshbekova, D.A. Kapsultanova,
I.M. Safarova, F.N. Nurmukhammat, L.Z. Umirbekova**

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF AGGREGATE THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE
(LITERATURE REVIEW)

Resume: *This review presents an example of a study supporting the need to study high residual platelet reactivity in bed using VerifyNow in patients with persistent angina pectoris to modify antiplatelet therapy (quickly and accurately, no trained staff required) and improve prognosis.*

Keywords: *Stable angina pectoris, high residual platelet reactivity*