



УДК 617-089.844

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ: МЕТААНАЛИЗ

Д.Г. Гительзон^{1,2} ✉, А.Г. Файбушевич¹, Д.А. Максимкин¹, Г.И. Веретник¹, А.Э. Васильев²,
Е.А. Гительзон¹, Д.А. Рогов², К.И. Данишян²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, Российская Федерация, 117198; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новый Зыковский пр., 4, Москва, Российская Федерация, 125167

Основные положения

- На основании данных рандомизированных контролируемых исследований получены доказательства эффективности персонализированной антитромботической терапии в снижении риска развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий.

Актуальность	Активно изучается профилактика развития осложнений после стентирования коронарных артерий, путем подбора персонализированной антитромботической терапии (ПАТ) на основании оценки функции тромбоцитов и генетического анализа. Однако имеются разногласия по этой проблеме. В данной статье представлен метаанализ наиболее значимых исследований ПАТ.
Цель	Оценить эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий.
Материалы и методы	Использовались данные рандомизированных контролируемых исследований из баз данных PubMed, Embase и Cochrane Library.
Результаты	Изучено пятнадцать исследований, всего 9 497 пациентов. По результатам метаанализа ПАТ снижает риск серьезных кардиальных событий (относительный риск (ОР) 0,58, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,80, $p = 0,001$), тромбоза стента (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,008$) и инфаркта миокарда (ОР 0,43, 95% ДИ 0,21–0,88, $p = 0,02$) по сравнению с группой пациентов без ПАТ. Тем не менее, не было обнаружено значимого различия по сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,77, 95% ДИ 0,51–1,16, $p = 0,21$), кровотечениям (ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,59$) и ишемическому инсульту (ОР 0,81, 95% ДИ 0,39–1,66, $p = 0,57$). Эффективность ПАТ в снижении серьезных кардиальных событий проявлялась в основном у пациентов с высокой реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антитромботической терапии (ОР 0,46, 95% ДИ 0,27–0,80, $p = 0,006$).
Заключение	Персонализированная антитромботическая терапия статистически значимо снижает риск развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий при стентировании коронарных артерий.
Ключевые слова	Персонализированная антитромботическая терапия • Стентирование коронарных артерий • Оценка функции тромбоцитов • Генетический анализ

Поступила в редакцию: 25.06.19; поступила после доработки: 17.07.19; принята к печати: 05.08.19

EFFECTIVENESS OF PERSONALIZED ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING: META-ANALYSIS

D.G. Gitelson^{1,2} ✉, A.G. Faibushevich¹, D.A. Maximkin¹, G.I. Veretnik¹, A.E. Vasiliev²,
E.A. Gitelzon¹, D.A. Rogov², K.I. Danishian²

¹RUDN University, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, Russian Federation, 117198; ²National Hematology Research Center, 4a, Novozykovskii proezd, Moscow, Russian Federation, 125167

Для корреспонденции: Гительзон Даниил Георгиевич, e-mail: danielgitelson@gmail.com; адрес: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Corresponding author: Gitelson Daniil G., e-mail: danielgitelson@gmail.com; adress: Russian Federation, 117198, Moscow, 6, Miklukho-Maklaya St.

Highlights

- The meta-analysis of the randomized controlled trials summarizes the evidences on the effectiveness of personalized antiplatelet therapy in reducing the risk of stent thrombosis, myocardial infarction, and other major cardiac adverse events.

Background

Prevention of complications in patients after coronary stenting by selection of personalized antiplatelet therapy (PAPT) based on platelet function test and genetic analysis have been actively studied. However, it is still an issue of concern. The article presents a meta-analysis of the recent PAPT studies.

Aim

To evaluate the effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting.

Methods

Fifteen studies with the total of 9,497 patients were included in the meta-analysis. The PAPT studies were searched using the PubMed, Embase and Cochrane Library.

Results

PAPT reduces the risk of major adverse cardiovascular events (RR 0.58, 95% CI 0.42–0.80, $p = 0.001$), stent thrombosis (RR 0.60, 95% CI 0.41–0.87, $p = 0.008$) and myocardial infarction (RR 0.43, 95% CI 0.21–0.88, $p = 0.02$) compared with patients without PAPT. However, no significant differences were found in cardiovascular mortality (RR 0.77, 95% CI 0.51–1.16, $p = 0.21$), bleeding (RR 0.96, 95% CI 0.81–1.13, $p = 0.59$) and ischemic stroke (RR 0.81, 95% CI 0.39–1.66, $p = 0.57$). The effectiveness of PAPT in reducing major adverse cardiovascular events was mainly in patients with high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy (RR 0.46, 95% CI 0.27–0.80, $p = 0.006$).

Conclusion

Personalized antiplatelet therapy significantly reduces the risk of stent thrombosis, myocardial infarction and other major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery stenting.

Keywords

Personalized antiplatelet therapy • Coronary stenting • Platelet function test • Genetic test

Received: 25.06.19; received in revised form: 17.07.19; accepted: 05.08.19

Список сокращений

ИБС	– ишемическая болезнь сердца;	РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование;
ДАТ	– двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия;	ОР	– относительный риск;
ПАТ	– персонализированная антитромботическая (антиагрегантная) терапия;	ДИ	– доверительный интервал.

Введение

Двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия (ДАТ) включает в себя ацетилсалициловую кислоту и один из ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор). Данная терапия является «золотым стандартом» при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом [1, 2].

Среди них клопидогрел долгое время был наиболее распространенным ингибитором P2Y₁₂ рецепторов с неоспоримыми преимуществами, особенно в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (аспирином). Однако с 2003 г. исследования показывают, что фармакодинамический эффект клопидогрела значительно варьируется у индивидуумов, что может привести к его неэффективности и возникновению

ишемических или геморрагических событий [3, 4]. Ранее эти события были известны как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, а теперь их называют высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. До 25–50% пациентов, получающих клопидогрел, имеют недостаточный фармакологический ответ и, как следствие, недостаточную защиту от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5, 6]. Метаанализ, выполненный Sofi и соавт. [7] выявили значимую связь между высокой остаточной реактивностью тромбоцитов при лечении клопидогрелом и рецидивирующими серьезными кардиальными событиями. Тем не менее, в настоящее время остается интерес к клопидогрелу в составе ДАТ в связи меньшим количеством геморрагических осложнений у определенных групп пациентов. Таким образом, подбор

эффективной антитромботической терапии (персонализированная антитромботическая терапия (ПАТ)) приобретает большое значение.

В клинической практике некоторые лабораторные тесты включают определение агрегации тромбоцитов и генетическое исследование для обнаружения высокой остаточной реактивности тромбоцитов. Тем не менее, рутинное измерение агрегации тромбоцитов не было широко внедрено из-за отсутствия консенсуса относительно оптимального метода и значения нормы. Согласно обзору, проведенному Winter и соавт. [8], хотя ПАТ, контролируемая оценкой функции тромбоцитов, представляется вполне эффективной и удобной для выполнения, остаются противоречивыми результаты некоторых исследований. Другим возможным подходом оценки функции тромбоцитов является генетический анализ. Клопидогрел представляет собой пролекарство и нуждается в трансформации при участии системы цитохрома P450 в кишечнике и печени. Из системы цитохрома P450 фермент CYP2C19 играет наиболее важную роль в образовании активного метаболита клопидогрела, по сравнению с другими ферментами: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A/A5 и CYP2C9 [9]. Согласно обзору, проведенному Osnabrugge и соавт. [10], по меньшей мере 11 метаанализов указывают на связь между аллелями потери функции CYP2C19 и клинической неэффективностью клопидогрела.

За последнее время выполнено много исследований, в том числе рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с оценкой функции тромбоцитов и определением генотипа CYP2C19, такие как GRAVITAS, с оценкой риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечения у пациентов, получавших клопидогрел [11]. Однако имеются разногласия в выводах других исследований. Таким образом, стало необходимо проанализировать все имеющиеся данные по ПАТ. В исследовании был проведен метаанализ для оценки преимуществ ПАТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы

Были отобраны все опубликованные РКИ, в которых участвовали пациенты с ИБС, получавшие ПАТ не менее 1 месяца в соответствии с оценкой функции тромбоцитов и генетическим анализом. В качестве контроля использовались группы пациентов с ДАТ без оценки функции тромбоцитов и генетического анализа.

Использовались следующие базы данных: PubMed, Embase и Cochrane Library. Поиск проводился по следующим элементам: genetic testing, genetic polymorphism, platelet function testing, platelet reactivity, verifynow, light transmission aggregometry, platelet function analyzer, clopidogrel, cangrelor, prasugrel, ticagrelor с использованием фильтров поиска: “Clinical Trial, Humans, English” в Pubmed и “Controlled Clinical Trial, Humans, English”

в Embase. Также были проанализированы источники литературы, приведенные в статьях.

Критерии исключения: не РКИ; пациенты, не получающие ингибиторы P2Y12; продолжительность терапии <1 месяца; исследования, не описывающие серьезные кардиальные события и значимые кровотечения.

Статистический анализ

Результаты были выражены в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого исследования. Общий эффект рассчитывали с использованием модели случайных эффектов. Неоднородность была оценена с использованием Q- и I²-статистики. Анализ подгрупп и регрессионный метаанализ проводились для определения источника гетерогенности.

Объективность исследований была оценена с использованием метода линейной регрессии Эггера. Все статистические анализы были выполнены с использованием Review Manager 5.3 и STATA 12.0. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

Общее количество 2054 соответствующих статей было получено из PubMed (567), Embase (633) и Cochrane Library (854). Среди них в 15 исследованиях [11–24] сообщалось о различиях в серьезных кардиальных событиях и кровотечениях у 9547 пациентов с ПАТ и без нее. Именно эти исследования были выбраны для нашего метаанализа (4914 пациентов с ПАТ и 4633 пациентов в качестве контрольной группы). Схема отбора исследований для метаанализа приведена на Рис. 1,

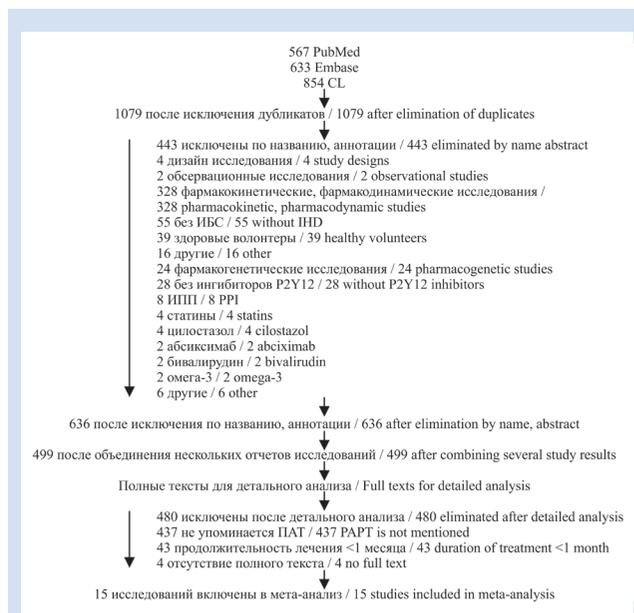


Рисунок 1. Схема отбора исследований для метаанализа
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИПП – ингибитор протонной помпы; ПАТ – персонализированная антитромботическая терапия.

Figure 1. Outline of the study selection process for the meta-analysis

Note: CL – Cochrane Library; IHD – ischemic heart disease; PAPT – personalized antiplatelet therapy; PPI – proton pump inhibitors.

а особенности отобранных исследований представлены в Табл. 1. Все пациенты страдали ИБС, и им было выполнено стентирование коронарных артерий.

Стратегия ПАТ основывается на исследовании функции тромбоцитов, либо генетического анализа полиморфизмов. На Конгрессе Европейского Общества Кардиологов 2016 г. было опубликовано 4 аннотации, посвящённые эффективности использования ПАТ у пациентов с ИБС (страницы 1835, 4214, 5598, 5601).

Исследования показывают значительное снижение риска серьезных кардиальных событий (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,80, $p = 0,001$), тромбоза стента (ОР 0,60, 95% ДИ 0,41–0,87, $p = 0,008$) и инфаркта миокарда (ОР 0,43, 95% ДИ 0,21–0,88, $p = 0,02$) по сравнению с группой пациентов без ПАТ. Тем не менее, не было обнаружено значимого различия по сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,77, 95% ДИ 0,51–1,16, $p = 0,21$), кровотечениям (ОР 0,96, 95% ДИ 0,81–1,13, $p = 0,59$) и инсульту (ОР 0,81, 95% ДИ 0,39–1,66, $p = 0,57$). Эффективность ПАТ в снижении серьезных кардиальных событий проявлялась в основном у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне стандартной терапии (ОР 0,46, 95% ДИ 0,27–0,80, $p = 0,006$). Однако гетерогенность была существенной относительно серьезных кардиальных событий ($\text{Chi}^2 = 58,71$, $p < 0,00001$, $I^2 = 81\%$) и инфаркта миокарда ($\text{Chi}^2 = 35,57$, $p < 0,00001$, $I^2 = 78\%$), для определения которой использовался регрессионный анализ и анализ подгрупп. Результаты показали, что польза ПАТ не зависит линейно от времени наблюдения ($p = 0,068$), не было выявлено различий через 1, 6 и 12 месяцев ($\text{Chi}^2 = 8,90$, $p = 0,01$, $I^2 = 77,5\%$).

Хотя количество исследований в каждой подгруппе было небольшим, не было замечено очевидной гетерогенности (оптическая трансмиссионная агрегометрия (ОТА)): $\text{Chi}^2 = 0,63$, $p = 0,43$, $I^2 = 0\%$; многоэлектродная агрегометрия (МЭА): $\text{Chi}^2 = 1,36$, $p = 0,51$,

$I^2 = 0\%$; VerifyNow: $\text{Chi}^2 = 0,96$, $p = 0,62$, $I^2 = 0\%$; вазодилататор стимулированный фосфопротеин (VASP): $\text{Chi}^2 = 7,04$, $p = 0,03$, $I^2 = 72\%$). Было обнаружено, что все методы могут принести очевидную пользу, кроме методов VerifyNow и VASP (ОТА: ОР 0,55, 95% ДИ 0,37–0,83, $p = 0,004$; МЭА: ОР 0,47, 95% ДИ 0,32–0,67, $p < 0,0001$; генетическое тестирование CYP2C19: ОР 0,29, 95% ДИ 0,14–0,64, $p = 0,002$; VerifyNow: ОР 1,08, 95% ДИ 0,98–1,19, $p = 0,12$; VASP: ОР 0,15, 95% ДИ 0,02–1,00, $p = 0,05$) [14, 19, 21, 22].

Анализ чувствительности выполнялся методом Trim & Fill, и никаких очевидных различий до и после его выполнения не было обнаружено, чем подтверждается надежность полученных результатов (Табл. 2). Другой анализ чувствительности был выполнен путем исключения исследований на основе анализа подгрупп. Было показано, что VerifyNow является наименее точным методом, поэтому были обработаны все результаты без исследований с использованием VerifyNow, и получены аналогичные результаты (Табл. 3). В соответствии с графиком воронки (Рис. 2) и регрессией Эггера (Табл. 2) обнаружены очевидные смещения данных публикаций относительно серьезных кардиальных событий (смещение: -2,726, 95% ДИ от -3,657 до -1,796, $p < 0,001$), сердечно-сосудистой смертности (смещение: -1,741, 95% ДИ, от -2,472 до -1,010, $p < 0,001$), инфаркта миокарда (смещение: -1,649, 95% ДИ от -3,090 до -0,207, $p = 0,030$) и тромбоза стента (смещение: -1,582, 95% ДИ от -2,801 до -0,362, $p = 0,016$).

Таким образом, в последние годы в медицине большое внимание уделяется измерению агрегации тромбоцитов и генетическому анализу полиморфизмов, определяющих резистентность к ДАТ. Появление ПАТ уменьшило риск развития серьезных кардиальных событий после коронарного стентирования, особенно у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [25].

Таблица 2. Систематическая ошибка и анализ чувствительности
Table 2. Systematic error and sensitivity analysis

	Регрессия Эггера / Egger's regression		Итерация / Iteration	Метод / method Trim & Fill	
	Смещение (95% ДИ) / Bias (95% CI)	p		ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	
				До / before Trim & Fill	После / after Trim & Fill
МАСЕ	-2,726 (-3,657 до -1,796)	0,000	2	0,58 (0,42–0,80)	0,58 (0,42–0,80)
СССЗ / Cardiovascular mortality	-1,741 (-2,472 до -1,010)	0,000	2	0,77 (0,51–1,16)	0,77 (0,51–1,16)
ИМ / MI	-1,649 (-3,090 до -0,207)	0,030	2	0,43 (0,21–0,88)	0,43 (0,21–0,88)
Инсульт / Stroke	-1,188 (-3,153 до 0,777)	0,169	2	0,81 (0,39–1,66)	0,81 (0,39–1,66)
ТС / ST	-1,582 (-2,801 до -0,362)	0,016	2	0,60 (0,41–0,87)	0,60 (0,41–0,87)
Кровотечение / Bleeding	-0,246 (-1,155 до 0,663)	0,566	2	0,96 (0,81–1,13)	0,96 (0,82–1,12)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – относительный риск; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ТС – тромбоз стента.

Note: CI – confidence interval; MACE – major adverse cardiac events; MI – myocardial infarction; RR – relative risk; ST – stent thrombosis.

Таблица 1. Особенности исследований, включенных в метаанализ
Table 1. Brief description of the studies included in the meta-analysis

Автор исследования / Author	Год / Year	Диагноз / Diagnosis	Метод тестирования агрегации тромбоцитов / Platelet aggregation testing method	ВОРТ / High platelet reactivity	Время тестирования агрегации тромбоцитов / Time of platelet aggregation testing	Терапия / Therapy	N пациентов в контрольной группе / N of patients in control group	N пациентов в группе ПАТ / N of patients in PACT group	Время наблюдения / Follow up	МАСЕ	Оценка кровотечения / Bleeding evaluation
Bonello L.	2008	Безболевая ишемия (20,4%), стенокардия напряжения (33,3%), ОКС/бнСТ (46,3%). Агр. тромб. >50% / silent myocardial ischemia (20,4%), stable angina (33,3%), non ST ACS (46,3%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	12 ч после каждого доз. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% / 12 hours after each addition of clopidogrel (up to 3 times) until <50%PRI	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	84	78	1 мес / 1 month	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / cardiovascular death, proven ST, recurrent ACS	ТИМ
Bonello L.	2009	Безболевая ишемия (19,8%), стенокардия напряжения (28,7%), ОКС (51,5%). Агр. тромб. >50% / silent myocardial ischemia (19,8%), stable angina (28,7%), ACS (51,5%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	12 ч после каждого доз. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% / 12 hours after each addition of clopidogrel (up to 3 times) until <50%PRI	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	215	214	1 мес / 1 month	СССЗ, экстр. реваскуляризация, рецидив ОКС / cardiovascular death, emergent revascularization, recurrent ACS	ТИМ
Wang X.D.	2011	Рецидив стенокардии (50%), безболевая ишемия (30,1%), ОКС/бнСТ (19,9%). Агр. тромб. >50% / recurrent angina (50%), silent myocardial ischemia (30,1%), non-ST-elevation ACS (19,9%). Platelet aggregation >50%	VASP	>50% ИРТ / >50% PRI	1, 3, 6, 9, 12 мес / 1, 3, 6, 9, 12 months	Изм. дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	156	150	1 год / 1 year	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / cardiovascular death, proven ST, recurrent ACS	ТИМ
Price M.J. (GRAVITAS)	2011	Стенокардия напряжения (60,2%), ОКС/бнСТ (39,8%) и ВОРТ / Stable angina (60,2%), non-ST-elevation ACS (39,8%)	VerifyNow	≥230 EPT / ≥230 PRU	1, 6 мес / 1, 6 months	Изм. Дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	1105	1109	6 мес / 6 months	СССЗ, нефатальный ИМ / cardiovascular death, nonfatal MI	GUSTO
Collet J.P. (ARCTIC)	2012	ИБС (27% ОКС) / CAD (27% ACS)	VerifyNow	≥550 EPT для АСП, ≥235 EPT для КЛО / ≥550 PRU for aspirin, ≥235 for clopidogrel	1 день (до ЧКВ), 2-4 нед / 1 day (before PCI), 2-4 weeks	АСП + инг. Пб/Ша, изм. дозы КЛО, зам. на ПРА / aspirin + Пб/Ша inhibitor, change the dose of clopidogrel, sub. for prasugrel	1227	1213	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, инсульт, ТИА, экстр. Реваскуляризация / death, MI, stroke, TIA, emergent revascularization	STEEPLE
Hazarbasanov D	2012	ОКС, либо стенокардия напряжения / ACS or stable angina	МЭА / MEA	>46 ЕД / >46 U	1 день / 1 day	Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel	95	97	6 мес / 6 months	СССЗ, ИМ, инсульт, ТС / cardiovascular death, MI, stroke, ST	ТИМ
Tang F.K.	2012	ИБС + резистентность к АСП и КЛО / IHD + aspirin and clopidogrel resistance	ТЭГ / TEG	Скор. Инг. АСП >50%, Скор. Инг. КЛО >50% / aspirin and clopidogrel inhibition >50%	1 нед / week, 1, 3, 6, 9, 12 мес / month	Изм. дозы КЛО или АСП / change the dose of clopidogrel or aspirin	30	30	1 год / year	СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС / proven ST, ACS relapse	Жизнестрожающее кровотечение / life threatening bleeding
Roberts J.D.	2012	ОКС/бнСТ (37,4%) и стенокардия напряжения / non-ST-elevation ACS (37,4%) and stable angina	СУР2С19 генетическое тестирование / СУР2С19 genetic test	-	Во время рандомизации / during randomization	Зам. КЛО на ПРА / change clopidogrel for prasugrel	96	91	1 мес / 1 month	СССЗ, нефатальный ИМ / cardiovascular death, nonfatal MI	ТИМ
Xie X.	2013	ОКС / ACS	СУР2С19 генетическое тестирование / СУР2С19 genetic test	-	Во время рандомизации / during randomization	Изм. дозы КЛО или доз. ЦДЛ / change the dose of clopidogrel or cilsotazoli	299	301	6 мес / 6 months	Смерть, ИМ, инсульт, ТИА / death, MI, stroke, TIA	BARC

Samardzic J.	2014	ОКС + ВОРТ / ACS + high platelet reactivity	МЭА / МЕА	>46 ЕД / >46 U	1, 2, 3, 7 день; 1, 2, 3, 6, 9, 12 мес / 1, 2, 3, 7 days; 1, 2, 3, 6, 9, 12 months	Изм. дозы КЛО / change the dose of clopidogrel	44	43	1 год / 1 year	Смерть, нефат. ИМ, РЦС, инсульт / death, nonfatal MI, TVR, stroke	BARC
Siller-Matula M. (MADONNA)	2015	ИБС и плановое ЧКВ (63,2%), экстренное ЧКВ (36,8%) / CAD and elective PCI (63,2%), emergent PCI (36,8%)	МЭА / МЕА	≥50 ЕД / ≥50 U	1 день (после ЧКВ) и нагрузки КЛО или зам. на ПРА / 1 day (after PCI) and loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	Повт. Нагрузка КЛО / loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	395	403	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, подтвержденный или возможный ТС / death, MI, proven or possible ST	ТММ
Zhu H.C.	2015	ОКС / ACS	СТА / LTA	<10%	При поступлении и 1 день после нагрузки КЛО, 3 дня после ЦИЛ / on admission, 1 day after loading dose of clopidogrel, 3 days after cilostazol	Доп. 6 мес ЦИЛ / 6 months of cilostazol	151	154	1 год / 1 year	Смерть, ИМ, РЦС, инсульт / death, MI, TVR, stroke	ТММ
Li Y.	2015	ОКС + ВОРТ / ACS + high platelet reactivity	СТА / LTA	Нет данных / no data	1 и 2 день после нагрузки КЛО, 1 мес / 1 and 2 day after clopidogrel loading dose, 1 month	Изм. дозы КЛО или доп. 6 мес ЦИЛ / change the dose of clopidogrel or + 6 months of cilostazol	280	560	1 год / 1 year	Смерть, нефат. ИМ, РЦС, инсульт / death, nonfatal MI, TVR, stroke	ТММ
Savva G. (ANTARCTIC)	2016	ОКС / ACS	Verify/Now	≥208 EPT / ≥208 PRU	2, 4 нед / 2,4 weeks	Изм. дозы ПРА или зам. на КЛО / change the dose of prasugrel or sub. for clopidogrel	442	435	1 год / 1 year	СССЗ, ИМ, инсульт / cardiovascular mortality, MI, stroke	BARC
Koltowski L.	2017	Стенокардия напряжения / Stable angina	Verify/Now	≥208 EPT / ≥208 PRU	1 и 2 день / days 1 and 2, 1 мес / 1 month	Повт. Нагрузка КЛО или зам. на ПРА / loading dose of clopidogrel or sub. for prasugrel	14	36	1 мес / 1 month	СССЗ, ИМ, подтвержденный ТС / cardiovascular mortality, MI, proven ST	BARC

Примечание: АСП – аспирин; ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; ЕРТ – единицы реактивности тромбоцитов; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИРТ – индекс реактивности тромбоцитов; КЛО – клопидогрел; МЭА – многоэлементная агрегометрия; ОКС – острый коронарный синдром; ОКС/нП/СТ – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ПРА – прасугрел; РЦС – ревазуляризация целевого сосуда; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; СТА – световая трансмиссионная агрегометрия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТС – тромбоз стента; ТЭГ – тромбоэластография; ЦИЛ – цилостазол; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ВАРС – критерии кровотечения Академического исследования безопасности и эффективности действия стрептокиназы и т-ПА при окклюзии коронарных артерий; STEEPLE – Критерии кровотечения Международного рандомизированного исследования безопасности и эффективности энноксапарина при ЧКВ; ТММ – Критерии кровотечения Исследования тромболитика при ИМ; VASP – вазодилатор-стимулированный фосфоротенин.

Note: ACS – acute coronary syndrome; CAD – coronary artery disease; LTA – light transmission aggregometry; MACE – major adverse cardiac events серьезные кардиальные события; MEA – multielectrode aggregometry; MI – myocardial infarction; non-ST-elevation ACS – non-ST-elevation acute coronary syndrome; PCI – percutaneous coronary intervention; PRI – platelet reactivity index; PRU – platelet reactivity unit; ST – stent thrombosis; TEG – thromboelastography; TIA – transient ischemic attack; TVR – target vessel revascularization; BARC – “Bleeding Academic Research Consortium criteria”; GUSTO – “Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries criteria”; STEEPLE – “Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patterns, an International Randomized Evaluation”; TMM – “Thrombolysis In Myocardial Infarction”; VASP – “vasodilator-stimulated phosphoprotein”.

Обсуждение

В настоящее время доступно много методов определения агрегации тромбоцитов. В исследовании [26], опубликованном в JAMA в 2010 г., сравнивались взаимосвязи между разными методами и клиническими исходами у 1069 пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий и принимающих клопидогрел с 2005 по 2007 гг. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Результаты показали, что использование методов определения агрегации тромбоцитов значительно связано с первичной конечной точкой. 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.

Результаты данного метаанализа показали, что превентивный эффект ПАТ по отношению к серьезным кардиальным событиям был наиболее значим в течение 1 года наблюдения (1 месяц: ОР 0,06, 95% ДИ 0,01–0,29, $p = 0,0006$; 6 месяцев: ОР 0,44, 95% ДИ 0,14–1,42, $p = 0,17$; 12 месяцев: ОР 0,68, 95% ДИ 0,50–0,93, $p = 0,01$; гетерогенность подгрупп: $\text{Chi}^2 = 8,90$, $p = 0,01$).

Анализ подгрупп выявил эффективность ПАТ с использованием всех методов измерения агрегации тромбоцитов, кроме VerifyNow. Однако статистически значимых различий между методами обнаружено не было [24, 27].

Несколько фармакогенетических исследований показали связь полиморфизма генов, резистентности к ДАТ и вероятности серьезных кардиальных событий [28, 29]. 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 [29, 30]. Эффективность антиагрегантного действия клопидогрела определяется преимущественно поли-

морфизмом гена CYP2C19 [31, 32]. Обладатели нефункционирующего гена (CYP2C19*2,*3) резистентны к антиагрегантному действию клопидогрела [33], а обладатели гена (CYP2C19*17) имеют повышенный риск кровотечения при использовании клопидогрела [34].

Клопидогрел и прасугрел относятся к тииенопиридиновым пролекарствам, которым необходим CYP450 для возможности перехода в активное вещество. Однако только 15% всего клопидогрела способно последовательно пройти два процесса окисления для перехода в активное вещество [35]. В этих процессах участвуют ферменты CYP2C19,

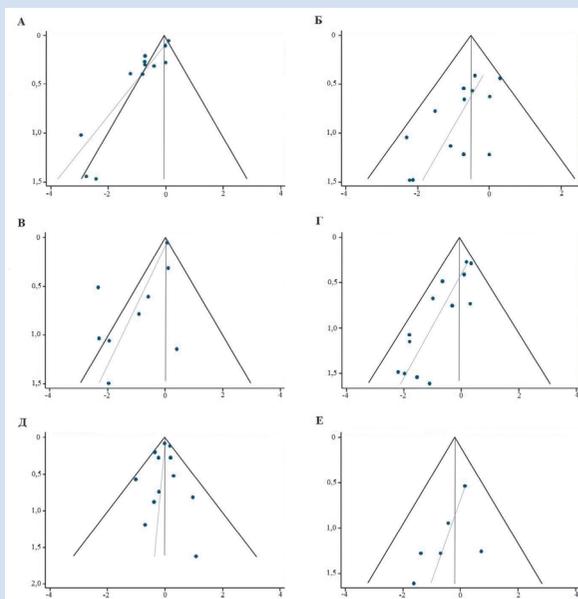


Рисунок 2. График воронки. А. Подгруппа серьезных кардиальных событий (MACE); Б. Подгруппа тромбоза стента (ТС); В. Подгруппа инфаркта миокарда (ИМ); Г. Подгруппа смерти от сердечно-сосудистого заболевания (СССЗ); Д. Подгруппа кровотечения; Е. Подгруппа инсульта
Figure 2. Funnel plot. А. MACE subgroup; Б. Stent thrombosis subgroup; В. Myocardial infarction subgroup; Г. Cardiovascular mortality; Д. Bleeding subgroup; Е. Stroke subgroup.

Таблица 3. Анализ чувствительности до и после исключения VerifyNow
Table 3. Sensitivity analysis before and after exclusion of VerifyNow

	До исключения / Before elimination			После исключения / After elimination		
	Количество исследований / Number of studies	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	P	Количество исследований / Number of studies	ОР (95% ДИ) / RR (95% CI)	P
MACE	14	0,58 (0,42–0,80)	0,001	10	0,44 (0,32–0,59)	0,00001
СССЗ / Cardiovascular mortality	14	0,77 (0,51–1,16)	0,21	10	0,60 (0,34–1,06)	0,08
ИМ / MI	9	0,43 (0,21–0,88)	0,02	7	0,25 (0,11–0,54)	0,0005
Инсульт / Stroke	6	0,81 (0,39–1,66)	0,57	5	0,56 (0,20–1,57)	0,27
ТС / ST	14	0,60 (0,41–0,87)	0,008	10	0,44 (0,27–0,70)	0,0006
Кровотечение / Bleeding	15	0,96 (0,81–1,13)	0,59	11	0,89 (0,65–1,21)	0,46

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; MACE – “major adverse cardiac events” серьезные кардиальные события; ОР – относительный риск; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ТС – тромбоз стента.

Note: CI – confidence interval; MI – myocardial infarction; ST – stent thrombosis; RR – relative risk.

СУР3А4/5 и СУР1А2, в то время как 50% всего прасургрела переходит в активное вещество под воздействием СУР3А4 и СУР2В6 [36].

Первые результаты связи между функционированием СУР2С19*2 и эффективностью клопидогрела появились в 2006 г. [37]. Последующие исследования подтвердили полученные данные [38–40]. Затем было описано усиливающее действие СУР2С19*17 на эффективность клопидогрела [41]. Также было замечено, что полиморфизм генов незначительно влияет на эффективность прасургрела [42–44].

В абсорбции клопидогрела и прасургрела участвует белок, кодируемый геном АВСВ1. У пациентов с геном АВСВ1, имеющие полиморфизм С3435Т, наблюдается снижение абсорбции и количества продуктов метаболизма клопидогрела в крови [45]. Исследование TRITON-TIMI 38 выявило, что данный полиморфизм гена связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел [44]. Однако исследование GIFT не показало влияния полиморфизма гена АВСВ1 на результаты лечения пациентов с использованием клопидогрела [46].

В многочисленных исследованиях изучалось влияние других полиморфизмов генов, таких как СУР2С9, СУР3А4, СУР3А5, Р2У12 и других, на варибельность ответа клопидогрела, но статистически значимых результатов получено не было [36]. В исследовании GIFT изучалась корреляция между полиморфизмами 17 генов и реактивностью тромбоцитов у 1028 пациентов, получавших антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой и высокими дозами клопидогрела до и после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Было установлено, что только полиморфизм СУР2С19*2 был связан с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [46].

Тикагрелор является эффективным антиагрегантом, не относящимся к тиенопиридинам. Он был одобрен для использования в 2011 г. у пациентов с острым коронарным синдромом. Имеются ограниченные фармакогене-

тические исследования тикагрелор. В анализе подгрупп исследований DISPERSE и DISPERSE-2 изучалась корреляция между полиморфизмами генов Р2У12, Р2У1, ITGB3 и эффективностью тикагрелора. Не было найдено статистически значимого влияния определенных полиморфизмов генов на эффективность тикагрелора [47]. Кроме того, исследования RESPOND и ONSET/OFFSET показали, что эффективность тикагрелора не связана с полиморфизмом генов СУР2С19 и АВСВ1 [48]. Затем на основании данных исследования PLATO было также подтверждено отсутствие влияния полиморфизмов генов на результаты лечения тикагрелором [49, 50].

Заключение

На основании данных проведенного метаанализа можно сделать вывод, что персонализированная антиагрегантная терапия статистически значимо снижает риск развития тромбоза стента, инфаркта миокарда и других серьезных кардиальных событий при стентировании коронарных артерий.

Благодарность

Благодарность выражается всем сотрудникам, способствующим проведению данного метаанализа.

Конфликт интересов

Д.Г. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Файбушевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Максимкин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г.И. Веретник заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Э. Васильев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.А. Гительзон заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Рогов заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.И. Данишян заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Гительзон Даниил Георгиевич, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-3957-3688, **ResearcherID**: M-6423-2014

Файбушевич Александр Георгиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7998-3051

Максимкин Даниил Александрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения

Author Information Form

Gitelson Daniil G., PhD student at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-3957-3688, **ResearcherID**: M-6423-2014

Faibushevich Alexander G., Head of the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7998-3051

Maximkin Daniil A., PhD, Associate Professor at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ResearcherID**: 5117-2019

высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ResearcherID:** 5117-2019

Веретник Галина Ивановна, кандидат медицинских наук, заведующая учебной частью кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ResearcherID:** 5110-2019

Васильев Александр Эдуардович, кандидат медицинских наук, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6550-1939, **ResearcherID:** I-5192-2017

Гительзон Екатерина Александровна, аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского Института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3871-5530, **ResearcherID:** D-4758-2017

Рогов Дмитрий Анатольевич, врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1926-9021, **ResearcherID:** D-8134-2017

Данишиян Карен Исмаилович, доктор медицинских наук, заведующий отделением хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6732-8286

Veretnik Galina I., PhD, Curriculum Director of the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russian Federation; **ResearcherID:** 5110-2019

Vasiliev Alexander E., MD, PhD, interventional cardiologist at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6550-1939, **ResearcherID:** I-5192-2017

Gitelson Ekaterina A., PhD student at the Surgical Department with a course of pediatric surgery, Medical Institute, RUDN University Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3871-5530, **ResearcherID:** D-4758-2017

Rogov Dmitry A., MD, interventional cardiologist at the National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1926-9021, **ResearcherID:** D-8134-2017

Danishian Karen I., PhD, Head of the Surgical Department, National Hematology Research Center, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6732-8286

Вклад авторов в статью

ГДГ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ФАГ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

МДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВГИ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ВАЭ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ГЕА – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

РДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

ДКИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Author Contribution Statement

GDG – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

FAG – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

MDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VGI – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

VAE – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

GEA – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

RDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content;

DKI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. 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): e123–e155. doi: 10.1161/CIR.0000000000000404.
2. 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. doi: 10.1093/ejcts/ezu366.
3. 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. doi: 10.1161/01.CIR.0000072771.11429.83
4. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., Beinart R., Goldenberg I. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent athero-thrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 109(25): 3171–3175. doi: 10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03
5. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D., Price M.J., Jeong Y.H., Angiolillo D.J. 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(24): 2261–2273. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.101.
6. 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. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
7. 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. doi: 10.1016/j.jcin.2013.06.011.
8. Winter M.P., Koziński M., Kubica J., Aradi D., Siller-Matula J.M. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2015; 11(4): 259–280. doi: 10.5114/pwki.2015.55596.
9. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Eur Heart J*. 2010; 31(24): 2974–2976. doi: 10.1093/eurheartj/ehq329.
10. 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. doi: 10.1038/gim.2014.76.
11. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S., Tanguay J.F., Angiolillo D.J., Spriggs D. 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. doi: 10.1001/jama.2011.290.
12. Collet J.P., Cuisset T., Range G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2100–2109. doi: 10.1056/NEJMoa1209979.
13. Samardzic J., Krpan M., Skoric B., Pasalic M., Petricevic M., Milicic D. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 38(4): 459–469. doi: 10.1007/s11239-014-1087-0.
14. Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N., Li X.M., Zheng Y.Y., Ma X. et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol*. 2013; 168(4): 3736–3740. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.014.
15. Siller-Matula J.M., Gruber C., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Delle-Karth G. et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients un-dergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Sci (Lond)*. 2015; 128(2): 121–130. doi: 10.1042/CS20140310.
16. Tang F.K., Lin L.J., Hua N., Lu H., Qi Z., Tang X.Z. Earlier application of loading doses of aspirin and clopidogrel decreases rate of recurrent cardio-vascular ischemic events for patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)*. 2012; 125(4): 631–638.
17. Roberts J.D., Wells G.A., Le May M.R., Labinaz M., Glover C., Froeschi M. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1705–1711. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60161-5.
18. Hazarbasanov D., Velchev V., Finkov B., Postadjian A., Kostov E., Rifai N. et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(1): 85–90. doi: 10.1007/s11239-012-0684-z.
19. Wang X.D., Zhang D.F., Zhuang S.W., Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol*. 2011; 34(5): 332–338. doi: 10.1002/clc.20884
20. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., Como O., Argues S., Burignat-Bonello C. et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2009; 103(1): 5–10. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.048.
21. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., Boyer C., Panagides D., Wittenberg O. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(14): 1404–1411. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.044.
22. Zhu H.C., Li Yi., Guan S.Y., Li Z., Wang X.Z., Jing Q.M. et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12(1): 23–29. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.01.003
23. Li Y., Han Y., Guan S., Zhang Q.Y., Wang X.Z., Hing Q.M. et al. Optimal- vs. standard-antiplatelet therapy on platelet function and long-term clinical outcomes in patients with high on-treatment platelet reactivity: 2-year outcomes of the multicentre, randomized Optimal antiPlatelet Therapy (OPT) trial. *Eur Heart J Suppl*. 2015; 17(suppl B): B23–B31.
24. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
25. Koltowski L., Tomaniak M., Aradi D., Huczek Z., Filipiak K.J., Kochman J. et al. Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedSIDE genetic or functional TESTING in elective PCI patients: A pilot study: ONSIDE TEST pilot. *Cardiol J*. 2017; 24(3): 284–292. doi: 10.5603/CJ.a2017.0026.
26. 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. doi: 10.1001/jama.2010.181.
27. Aradi D., Kirtane A., Bonello L., Gurbel P.A., Tantry U.S., Huber K. 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(27): 1762–1771. doi: 10.1093/eurheartj/ehv104.

28. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61845-0.

29. 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. doi: 10.1056/NEJMoa0808227.

30. Beitelshes A.L., Vooora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015; 8: 43–61. doi: 10.2147/PGPM.S52900

31. 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. doi: 10.3109/09537104.2011.579648.

32. 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. doi: 10.1001/jama.2009.1232.

33. 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. doi: 10.1001/jama.2011.1703.

34. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.885194.

35. Sangkuhl K., Klein T., Altman R. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2010; 20(7): 463–465. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283385420

36. 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. doi: 10.2174/138920010794233521

37. 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. doi: 10.1182/blood-2006-04-013052

38. 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. doi: 10.1001/jama.2009.1232.

39. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.031.

40. 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. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04409.x.

41. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J. et al. The CYP2 C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost*. 2013; 11(9): 1640–1646. doi: 10.1111/jth.12342.

42. Franken C.C., Kaiser A.F., Kruger J.C., Overbeck K., Mugge A., Neubauer H. Cytochrome P450 2B6 and 2C9 genotype polymorphism—a possible cause of prasugrel low responsiveness. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1): 131–140. doi: 10.1160/TH13-01-0021

43. 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. doi: 10.1016/j.jcin.2012.07.015.

44. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61273-1.

45. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., Lazar A., Jung N., Goesser T. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 80(5): 486–501. doi: 10.1016/j.clpt.2006.07.007

46. 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. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.068.

47. 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. doi: 10.1080/09537100903075324.

48. 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. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958561

49. 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. doi: 10.1016/j.ahj.2014.03.010.

50. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehv116.

Для цитирования: Д.Г. Гительзон, А.Г. Файбушевич, Д.А. Максимкин, Г.И. Веретник, А.Э. Васильев, Е.А. Гительзон, Д.А. Rogov, К.И. Данишян. Эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий: метаанализ. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (4): 26-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36

To cite: D.G. Gitelson, A.G. Faibushevich, D.A. Maximkin, G.I. Veretnik, A.E. Vasiliev, E.A. Gitelson, D.A. Rogov, K.I. Danishian. Effectiveness of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing coronary stenting: meta-analysis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 26-36. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-26-36