

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ. НА ЧТО ОПЕРЕТЬСЯ В РЕШЕНИИ?

Н.В. ЛОМАКИН¹, к.м.н., **А.Б. СУМАРКОВ**², к.м.н., **Ю.В. ДОЦЕНКО**², к.м.н.,
И.А. УЧИТЕЛЬ², к.м.н., **Л.И. БУРЯЧКОВСКАЯ**², д.м.н.

¹ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ

² Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России

Опыт применения антиагрегантной терапии указывает на существенную разницу в реакции больных на антиагреганты, вызывающую различия в выраженности эффекта терапии по влиянию на исходы заболевания. Обсуждены проблемы индивидуального подхода в антиагрегантной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антиагреганты, мониторингирование высокой остаточной реактивности тромбоцитов, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор

INDIVIDUAL APPROACH TO PATIENTS WITH INDICATION FOR ANTIPLATELET THERAPY. WHAT TO RELY ON IN CHOOSING THE THERAPY?

N.V. LOMAKIN¹, PhD in medicine, **A.B. SUMAROKOV**², PhD in medicine, **Yu.V. DOTSENKO**²,
PhD in medicine, **I.A. UCHITEL**², PhD in medicine, **L.I. BURYACHKOVSKAYA**², MD

¹ Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic of the Department of Presidential Affairs of the Russian Federation

² National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia

Use of antiplatelet therapy in the world indicates real difference in individual drug effect between patients, including the effect on prognosis. Problems of personification of individual approach, concerning antiplatelet therapy, are discussed.

KEYWORDS: antiplatelet drugs, high — on — treatment platelet reactivity monitoring, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor

Накопленный опыт применения антиагрегантной терапии у больных ИБС позволил сформулировать некоторые краеугольные положения лечения препаратами данного ряда. Во-первых, антиагреганты, безусловно, нужны и полезны при лечении ИБС.

Прежде всего, это четко видно у больных ОКС и после имплантации коронарного стента, где их широкое внедрение позволило значительно улучшить исходы болезни. Во-вторых, назначая антиагрегант или комбинацию препаратов этого класса, врач должен предви-

деть возможности как чрезмерной выраженности антитромботического эффекта, так и недостаточной степени его эффекта, несмотря на регулярный прием и адекватные дозы препарата; последнее явление получило название «резистентность к антиагреганту». Оба отклонения могут привести к серьезным клиническим осложнениям — к кровотечению или, наоборот, к тромбозу. В недостаточном эффекте препарата могут быть виноваты и генетически обусловленные нарушения метаболизма отдельных препаратов на уровне цитохромов

печени. В-третьих, большую опасность при недавней клинической остроте в состоянии больного вносят внезапные для его организма изменения медикаментозного режима, прежде всего незапланированное прекращение лечения антиагрегантными препаратами. Четвертое, на врача, впервые назначающего больному лечение антиагрегантами, ложится большая ответственность: надо убедиться в отсутствии потенциальных источников кровоточивости. Особенно опасны возникающие на фоне двойной антитромбоцитарной терапии желудочно-кишечные кровотечения, свежее кровоизлияние в мозг. Наконец, от антиагрегантных средств нельзя требовать многого в тех ситуациях, когда они по своей фармакологической сути не могут решить патофизиологическую проблему, например, они не могут заменить оральные антикоагулянты для предотвращения тромбообразования у больных, страдающих фибрилляцией предсердий. Эти пять принципов лежат в основе применения антиагрегантов в современной терапии больных атеротромбозом.

Непосредственный эффект антиагрегантов не ощущается больным, он чаще всего скрыт и от лечащего врача, об эффективности лечения приходится судить по статистике осложнений и исходов болезни. О пользе препарата судят по данным больших многоцентровых исследований. Врачи вынужденно переходят на принцип лечения по схемам, при котором реакция системы гемостаза конкретного больного на лекарственное вмешательство отходит на второй план или может не приниматься в расчет и не рассматриваться.

Исследователи, занимающиеся клиническим изучением антиагрегантов, уже очень скоро выявили различия в эффекте препаратов у разных больных, основываясь на лабораторном определении агрегационных характеристик тромбоцитов больного. В настоящее время по-

явилось значительное количество методик, отражающих процесс агрегации тромбоцитов (АТ). Наибольшее распространение получили следующие несколько методов: 1. Классическим методом исследования АТ является оптическая (световая) агрегатометрия, предложенная в 1962 г. G.V. Born и N. O'Brien [1]. Метод применим для диагностики различной патологии тромбоцитов, оценки результатов лечения антиагрегантами и риска кровотечения. К достоинствам методики относится оценка динамики процесса, количественная шкала результатов, возможность использования различных агонистов. 2. VerifyNow system — методика использовалась в ряде крупных исследований. Ее основные достоинства заключаются в быстроте выполнения теста, количественной шкале результатов, простоте их интерпретации, минимизации этапа преаналитики. Метод может быть применен как прикроватный тест. Имеется возможность отдельного анализа активности пуриновых (P2Y₁₂) рецепторов и рецепторов к тромбоксану. 3. Импедансная агрегатометрия (Multiplate ADP test) — методика применима к оценке результатов лечения и риска кровотечения, отсутствует ручная преаналитика, имеется количественная шкала результатов; может использоваться как прикроватный тест. Основными качествами, благодаря которым эти методы вошли в число лидирующих — возможность прикроватного проведения исследования АТ с быстрым получением результата, возможность количественной оценки результатов, отсутствие этапа преаналитики (кроме оптического метода). Таким образом, в настоящее время сохраняется интерес к возможности оценки эффекта антиагрегантов достаточным числом лабораторных методов [2].

Наиболее изученная комбинация антиагрегантов из числа используемых в кардиологии — это ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. Последний имеет достаточно большую

вариабельность фармакодинамического эффекта. Исследования функциональной активности тромбоцитов выявили наличие у значительного числа больных ИБС, особенно в случае ОКС, даже после приема комбинации антиагрегантов (чаще всего — ацетилсалициловая кислота и клопидогрел, так называемая «двойная антиагрегантная терапия», ДАТ), повышенной агрегационной активности, что в литературе получило название «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ). Наблюдение за больными с ВОРТ показало, что этот признак имеет неблагоприятное прогностическое значение (*табл.*) [3—14]. ВОРТ может рассматриваться как модифицируемый фактор риска ИБС с неблагоприятным прогностическим значением. Так почему же индивидуализация антиагрегантной терапии испытывает сложности развития?

Одна из причин такого положения дел состоит в том, что «схемное решение вопроса», не требующее дополнительных усилий от врача и больного, все же неплохо срабатывает у многих больных, особенно находящихся в стабильном состоянии. Больные с резистентностью, которым может угрожать тромбоз на фоне приема антиагрегантов, или больные с исходно низкими значениями агрегации тромбоцитов, что представляет угрозу кровотечения, составляют менее трети от числа всех лиц, нуждающихся в интенсивной антитромботической терапии. Большие геморрагические осложнения возникают у относительно малого числа больных. Отсутствие опоры на симптоматику при наблюдении за больными, получающими такие препараты, в отсутствие осложнений терапии невольно снижает внимание врача по отношению к оценке фармакодинамического эффекта, который может оцениваться с помощью различных методик исследования АТ. Вероятность осложнений при лечении антиагрегантами представляется

отсроченной по отношению ко дню коронарного вмешательства, так как они могут возникать спустя недели или даже месяцы после госпитализации. На практике нередко возникающие проблемы списываются на естественное течение заболевания. В контролируемых клинических исследованиях эта проблема решается за счет применения жестких конечных точек. Наличие на вооружении лабораторного звена возможности использования нескольких диагностических методов с различной разрешающей способностью и разными шкалами показателей, также не способствует концентрации врачей на исследованиях в рамках этой проблемы. Неясная ситуация с эффективностью клопидогрела при ОКС способствовала росту интереса к препаратам с априори более надежной, чем у комбинации клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты, вероятностью обеспечения антиагрегантного эффекта, например, к комбинации АСК и тикагрелора. Сложность биологической природы тромбоцитов, наличие богатой сети рецепторов на поверхности клеточной мембраны, участие разных рецепторов в обеспечении итогового результата процесса гемостаза, обуславливают во многих случаях сложность трактовки клинической картины и лабораторных данных. Все это является побудительной причиной к дальнейшему поиску решений по индивидуализации антиагрегантной терапии.

Показания к проведению тестирования функциональной реактивности тромбоцитов в клинической практике — каковы они? Сегодня очевидно, что нет необходимости проводить тест всем больным стабильной ИБС, получающим антиагреганты, или больным ОКС, не получающим двойную антитромбоцитарную терапию. Однако ряд проблем, возникающих при лечении, делает исследование функциональной активности тромбоцитов не только желательным, но и, безусловно, полезным.

ТАБЛИЦА. Исследования, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении ВОРТ, выявленной с помощью тестов оценки функциональной активности тромбоцитов (группа ВОРТ против группы с нормальными и низкими значениями)*

№	Автор, год, ссылка	Название исследования	Дизайн и число больных	Методика оценки агрегации	Индивидуализация терапии	Конечные точки	Различия между группами (ВОРТ против нормальной/низкой)	Статистич. различия
1	Wang X. 2011 [3]	-	ОРКИ n = 150/156	VASP	проводилась	Смерть от ССЗ, ТС, ПОКС, реваскул.	9,3% vs 20,4%	p = 0,001
2	Bonello L. 2008 [4]	-	МРКИ n = 215/214	VASP	проводилась	ТС	0,5% vs 4,2%	p<0,001
3	Valgimigli G. 2009 [5]	3T/2R	МРКИ n = 132/131	VerifyNow	добавление тирофибана при резистентности к клопидогрелу	ранний (48ч) ИМ	20,4% vs 35,1%	p = 0,009
4	Ari H. 2011 [6]	EFFICIENT	МРКИ n = 47/47	VerifyNow	две группы с ВОРТ	смерть от ССЗ, ТС, реваскул	-	p = 0,019
5	Stone G. 2013 [7]	ADAPT-DES	МРКИ n = 8583	VerifyNow	не проводилась	смерть от ССЗ, ИМ, ТС	ОР = 2,49 для ТС при ВОРТ к клопидогрелу	p = 0,001
6	Christ G 2014 [8]	IDEAL-PCI	Одноцентр. регистр. n = 1008	Multiplate	проводилась	ТС в срок до 1 мес.	нет, в случае ТС в группе индивидуализированного лечения	НД
7	Breet N. 2010 [9]	-	Одноцентр. наблюдат. n = 1089	Сравнение 6 методов	не проводилась	смерть от ССЗ	12—13% vs 6%	p < 0,001
8	Mangio-capra F. 2012 [10]	ARMYDA — RROVE	Одноцентр. наблюдат. n = 732	VerifyNow	не проводилась	Ишемич. события/кровоотеч. за 1 месяц наблюдения	15,4% vs 7,8%	p<0,005
9	Parodi G. 2011 [11]	-	Одноцентр. наблюдат. n = 1789	световая оптическая	проводилась	смерть от ССЗ, ОИМ, реваск.	15% ВОРТ vs 9% при НОРТ	p = 0,003
10	Aradi D. 2014 [12]	Pecs Registry	Одноцентр. наблюдат. n = 741	Multiplate	проводилась	смерть, ТС, нефат. ИМ, нефат. инсульт	ОР = 1,9 на фоне прасугрела vs случаи резистентности к клопидогрелу	p = 0,01

ТАБЛИЦА (ОКОНЧАНИЕ). Исследования, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении ВОРТ, выявленной с помощью тестов оценки функциональной активности тромбоцитов (группа ВОРТ против группы с нормальными и низкими значениями)*

№	Автор, год, ссылка	Название исследования	Дизайн и число больных	Методика оценки агрегации	Индивидуализация терапии	Конечные точки	Различия между группами (ВОРТ против нормальной/низкой)	Статистич. различия
11	Aradi D. 2015 [13]	метаанализ	n = 20189	VerifyNow Multiplate	-	ТС	ОР = 2,73 для ТС при ВОРТ на клопидогреле; ОР = 1,74 для риска кровотеч. при НОРТ	P<0,00001 P<0,00001

Примечание. ВОРТ — высокая остаточная реактивность тромбоцитов, определяемая на фоне дезагрегантной терапии; НОРТ — низкая остаточная реактивность тромбоцитов; ТС — тромбоз стента; ОР — отношение рисков; ОРКИ — одноцентровое рандомизированное клиническое исследование; МРКИ — многоцентровое рандомизированное клиническое исследование; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

** Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Бурячкова Л.И. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии в эпоху клинических стандартов // Кремлевская медицина. 2015. № 3. С. 151—158.*

Исследование АТ может быть рекомендовано пациентам в следующих клинических ситуациях [15]:

1. Высокий риск тромботических осложнений (тромбоз стента в анамнезе, состояние после перенесенного множественного стентирования, при поражении ствола левой коронарной артерии, с поражением единственного сосуда, кровоснабжающего миокард), или состоявшееся атеротромботическое осложнение (повторный ОКС, некардиоэмболический инсульт, эпизоды острой ишемии нижних конечностей), особенно в ранние сроки после имплантации эндопротеза; при ОКС и высоком риске (>140 баллов шкалы GRACE) может быть дополнительно рассмотрено определение агрегации тромбоцитов [15].

2. При высоком риске развития или уже состоявшихся геморрагических осложнениях на фоне ДАТ.

3. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ (в том числе, вклю-

чая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к данному препарату).

4. Для подтверждения подозрений о низкой приверженности выполнения пациентом назначений врача (non-complains).

5. При подготовке больного, получающего двойную антитромбоцитраную терапию к проведению АКШ или другого, в том числе некардиального, большого оперативного вмешательства.

6. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, смена препарата одного производителя на другого, при переводе с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел или обратно для подтверждения эффекта замены препарата.

7. При подозрении на неэффективность после назначения воспроизведенного препарата (дженерика).

Казалось бы четко сформулированные показания! Однако, несмотря на несколько за-

конченных масштабных исследований, вопрос остается предметом дискуссии.

Существует немало противников использования лабораторной оценки эффективности антиагрегантной терапии. В качестве решающего аргумента, противниками проведения оценки функциональной активности тромбоцитов в настоящее время выдвигаются результаты многоцентрового исследования ANTARCTIC [16], в котором наблюдали группу больных ($n = 887$, возраст старше 74 лет), перенесших острый инфаркт миокарда и которым была выполнена имплантация коронарного стента. Всем больным назначался прасугрел в дозе 5 мг и низкие дозы аспирина, причем в основной группе проводилась оценка функциональной активности тромбоцитов, а в контрольной нет. В дальнейшем в активной группе по результатам мониторинга функции тромбоцитов больным с выявленной ВОРТ дозу антиагреганта повышали вдвое, а в случае установленной низкой активности тромбоцитов на фоне 5 мг прасугрела больной переводился на прием клопидогрела. Для оценки эффекта антиагрегантов использовалось исследование функциональной активности тромбоцитов на приборе VerifyNow. Кривые годичной выживаемости и частоты кровотечений в группе больных, где использовались тесты для определения активности и у больных из группы, не подлежавших такой оценке, оказались практически идентичными. Однако при анализе исследования обращает внимание тот факт, что в контрольной группе прасугрел принимали 94% больных, а в группе мониторинга эффекта — всего только 59%. Клопидогрел в контрольной группе принимало 4% больных, а в группе мониторинга — в 10 (!) раз больше — 39%. На эти различия обратил внимание в комментариях D. Sibbing [17]. Известно, что клопидогрел является менее активным антиагрегантом, чем прасугрел. Следовательно, в

группе с мониторингом тромбоцитарной функции у значительной части больных был применен менее активный лекарственный режим антиагрегантной терапии. Наоборот, в группе контроля, где не использовалась оценка эффекта с помощью функционального теста, лекарственная терапия была более активной и экономически более дорогой. Другие опубликованные исследования (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC), на основании которых критикуется использование оценки функционального состояния тромбоцитов, также оказались несвободны от методических изъянов. К ним относятся формирование массива обследованных из максимально однородных по сердечно-сосудистому риску групп лиц и применение наиболее эффективных препаратов. Дискуссия по этому вопросу продолжается [18, 19]. Некоторые авторы предлагают для выявления больных высокого риска применять комбинацию клинических, фармакодинамических (функциональная активность тромбоцитов) и генетических параметров (полиморфизм генов, кодирующих синтез белков на цитохромах) [19]. Очевидно, что игнорировать функциональный подход в проблеме персонализации антиагрегантной терапии сегодня уже нельзя. Ожидается, что ответы на часть еще нерешенных вопросов можно будет получить после получения результатов исследований PLATFORM Trial, TROPICAL ACS, в которых у больных ОКС будет исследоваться прогноз с учетом реакции больного на антиагрегантную терапию. Результаты многих больших исследований во многом зависимы от соотношения больных, включенных в исследование, обладающих высоким и низким риском неблагоприятного прогноза. Очевидно, что наиболее целесообразно применять его у лиц, относящихся к категории высокого риска. Применение подхода с функциональной оценкой активности тромбоцитов в исследованиях со значи-

тельным числом лиц с низким риском неблагоприятных событий, которые, возможно, даже не нуждаются в интенсивной антиагрегантной терапии, формирует представление о низкой значимости выявления ВОРТ.

Тестирование показано в случаях тромбоза стента в анамнезе, при высоком риске развития кровотечений, при подозрении на резистентность к компонентам терапии, при необходимости проведения АКШ, подозрении на низкую приверженность лечению [20]. Эксперты Американского общества торакальных хирургов (2012), а также Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов (2014) считают обоснованным тестирование тромбоцитов больным, принимающим ДАТ, которым необходимо оперативное (в том числе некардиальное) вмешательство [21, 22].

В связи с имеющимися данными о значимой вариабельности содержания активного вещества в отдельных дженериках клопидогрела, тестирование на фоне их приема также может быть показано при подозрении на «случай резистентности».

На сегодняшний день в разных странах создаются национальные рекомендации лабораторного тестирования активности тромбоцитов в клинической практике, которые с учетом региональных особенностей могут расширять показания для проведения теста.

Так, согласно рекомендациям китайских экспертов, опубликованных в 2015 г., нет необходимости в рутинном мониторинговании ответа на аспирин, когда он принимается в качестве компонента ДАТ [23]. В этом случае не рекомендуется и повышение дозы >100 мг/день, даже если резистентность к нему была подтверждена. В то же время тестирование ответа на ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов у больных, подвергшихся ЧКВ, следует проводить у лиц с высоким риском тромбоза и сопутствующими

заболеваниями. При этом, выбор препарата между клопидогрелом или тикагрелором для лечения больных ОКС с эндоваскулярным вмешательством рекомендовано проводить, взвешивая риски тромбоза и кровотечений. Так, в случае высокого риска тромбоза стента, выявленного на основании клинических данных, тестирования реактивности тромбоцитов или генотипирования, предпочтение рекомендовано отдавать тикагрелору. Вместе с этим при высоком риске кровотечений рекомендовано назначить клопидогрел [23].

Возможность коррекции ВОРТ и связанного с ней риска острого тромбоза стента и инфаркта миокарда с помощью антитромбоцитарной терапии получило значительное количество подтверждений. Оценка функциональной реактивности тромбоцитов в этом случае служит главным инструментом. Реальная клиническая потребность в применении тестирования функциональной активности тромбоцитов сосредоточена главным образом в кардиологии и кардиохирургии. В настоящее время в отечественной медицине повышаются требования к качеству оказываемой помощи, обеспечению долговременного эффекта терапии.

По мнению экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014), определение остаточной реактивности тромбоцитов показано пациентам, принимающим ДАТ и имеющим высокий риск тромбоза стента [24]. К ним относятся пациенты, которые подверглись множественному стентированию, уже перенесли тромбоз стента, имеют поражение ствола левой коронарной артерии, поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард.

При подготовке к операции АКШ или другим крупным вмешательствам с искусственным кровообращением, тестирование может быть применимо для оценки периоперационного риска тромбоза и кровотечения, выбора

дня операции в связи с частичной отменой антиагрегантов, перед проведением экстренных экстракардиальных операций больным, получающим ДАТ, в гематологии для диагностики дисфункции тромбоцитов, приводящей к кровоточивости, в трансфузиологии, в нейрохирургии при имплантации стентов [26]. В связи с ростом числа больных, получающих антиагрегантную терапию, понятно повышение интереса к проблеме со стороны специалистов-травматологов.

Особенно важным представляется внедрение оценки состояния тромбоцитов в связи с появлением новых препаратов, обладающих более мощным антитромбоцитарным действием, грозящим кровоточивостью, особенно у лиц с предрасположенностью к ней из-за исходно низкой активности тромбоцитов.

Возможно, целесообразно оценивать реактивность тромбоцитов у больных стабильной ИБС при постановке вопроса об отмене ДАТ, а также для обоснования продолжения длительного приема препаратов. Тестирование тромбоцитов может выполняться в виде разового

исследования, но его значимость и прогностические возможности значительно повышаются при анализе в динамике.

Не исключено, что в будущем круг показаний к тестированию функциональной активности тромбоцитов может расширяться. Так, например, в онкологии и травматологии при оперативном лечении больных, получающих антиагреганты [26]. Требуются дополнительные целенаправленные проспективные исследования в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеется значительное число подтверждений, что ВОРТ является самостоятельным значимым фактором повышения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, во время как низкая реактивность тромбоцитов ассоциируется с риском развития кровотечения, что является основанием для более широкого использования тестов оценки функциональной активности тромбоцитов в клинико-лабораторной практике.



ИСТОЧНИКИ

1. Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature*, 1962, 194: 927-929.
2. Orme R, Judge HM, Storey R. Monitoring Antiplatelet Therapy. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3): 311-319.
3. Wang X, Zhang D, Zhing S, Lai Y. Modifying clopidogrel maintaince doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol*, 2011, 34(5): 332-338.
4. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, Com O, Argues S, Burignat-Bonello C, Giacomonu M, Bonello R, Collet F, Rossi P, Barragan P, Dignat-George F, Paganelli F. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol*, 2009, 103(1): 5-10.
5. Valgimigli M, Campo M, de Cesare N, Meliga E, Vranckx P, Furgieri A, Angiolillo D, Sabate M, Hamon M, Repetto A, Colangelo S, Brungaletta S, Parinello G, Percolo G, Ferrari R. Tailoring treatment with tirofiban in patients showing resistance to aspirin and/or resistance to clopidogrel (3T/2R) Investigators. *Circulation*, 2009, 119(5): 3215-3222.
6. Ari H, Ozkan H, Karacinar A, Ari S, Kosa V, Bozat T. The EFFect of high-dose Clopidogrel treatment in patients with clopidogrel resistance (the EFFICIENT trial). *Int J Cardiol*, 2012, 157(3): 374-380.
7. Stone G, Witzenbichler B, Weise G, Rinaldi MJ, Neumann F, Metzger D, Henry T, Cox D, Duffy P, Mazzaferri E, Gurbel P, Xu K, Parise H, Kirkane A, Brody B, Mehran R, Stuckey TD, for the ADAPT-DES investigators. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a

- prospective multicentre registry study. *Lancet*, 2013, 382: 614-623.
8. Christ G, Siller-Matula J, Francesconi M, Deschant C, Podczeczek-Schweighofer A. Open individualizing dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*, 2014, 4: e005781.
 9. Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttorp M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA*, 2010, 303(8): 754-762.
 10. Mangiacapra F, Patti F, Barbato F, Peace A, Ricottini E, Vizzi V, Gatto L, D'Ambrosio A, De Bruyne B, Di Sciascio A. A therapeutic window for platelet reactivity for patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-PROVE (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity for Outcome Validation Effort) study. *JACC: cardiovascular interventions*, 2012, 5(3): 281-289.
 11. Parodi G et al. High residual platelet activity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. *JAMA*, 2011, 306(11): 1215-1223.
 12. Aradi D, Tornoyos A, Pintor T, Vorobcsuk A, KЧnyi A, FalukЪzy J, ... & KomЧcsi A. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *JACC*, 2014, 11: 1061-1070.
 13. Aradi D, Collet JP, Mair J, Plebani M, Merkely B, Jaffe A, ... & Mueller C. 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): 221-230.
 14. Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии в эпоху клинических стандартов. *Кремлевская медицина*, 2015, 3: 151-158.
 15. Междисциплинарный Совет Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгеноэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной Ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(6): 679-687.
 16. Cayla G, Guiset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, ... & Montalescot J. For the ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded — endpoint, randomized controlled superiority trial. *Lancet*, 2016, 388: 2015-2022.
 17. Sibbing D, Massberg S. Antiplatelet strategies in elderly people: still a long way to go. *Lancet*, 2016, 388(10055): 1962-1964.
 18. Gross L, Aradi D, Sibbing D. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Medications. *Seminars Thromb Hemost*, 2016, 42(3): 306-320.
 19. Messas N, Tanguay J-F, Lordkipanidze M. Tailored antiplatelet therapy in high-risk ACS patient treated with PCI stenting: lessons from the ANTARCTIC trial. *J Thoracic Disease*, 2017, 3(2).
 20. Aradi D., Storey RF, Komosci A. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2014, 35: 209-215.
 21. Ferraris V, Saha S, Oestreich J. 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: 1761-1781.
 22. Kristensen S. ECS/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*, 2014, 35(35): 2383-431.
 23. Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association et al. Chinese expert recommendation on monitoring and management of variability in responsiveness to antiplatelet therapy. *Eur Heart J. Suppl.*, 2015, 17(Suppl B): B5-B12.
 24. Windecker S, Kolh P, Alfonso S Windecker S, Koln P, Filiiatos G, Hamm C, ... & ECS/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
 25. Oran I, Cinar C, Bozkaya H, Korkmaz M. Tailoring platelet inhibition according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of thrombotic complications after intracranial flow-diverting stent implantation. *J Neurointervent Surgery*, 2014, C. neurintsurg-011023.
 26. Fitchett D, Mazer C, Eikelboom J, Verma S. Antiplatelet therapy and cardiac surgery: Review of recent evidence and clinical implications. *Canadian J Cardiol*, 2013, 29(9): 1042-1047.