

Liakhotska A. V., Netiazhenko V. Z., Melnyk V. S., Plenova O. N. INFLUENCE OF ANTIPLATELET THERAPY RESISTANCE ON PROGNOSIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE. ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ. 2018;1(78):21-29. ISSN 0049-6804. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1230274>
<http://www.herald.com.ua>

УДК 612.12-008:616-08-039.71:616-005.6
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1230274>

A. В. Ляхоцька, В. З. Нетяженко, В. С. Мельник, О. М. Пленова

ВПЛИВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Summary. Liakhotska A. V., Netiazhenko V. Z., Melnyk V. S., Plenova O. N. **INFLUENCE OF ANTIPLATELET THERAPY RESISTANCE ON PROGNOSIS OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE.** - Bogomolets National Medical University. – e-mail: a.liakhotska@gmail.com. In recent years, the incidence of acute cardiovascular events associated with thrombosis in patients with coronary heart disease (CHD) has increased in Ukraine. According to the current international recommendations for prevention, the antithrombotic agents (prophylaxis of platelet aggregation and benign thrombotic formation): acetylsalicylic acid (ASA), thienopyridines (clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine), etc., are widely used to influence the main pathogenesis of various forms of CHD. As a result of annual prospective monitoring, the role of antiplatelet resistance in the development of thrombotic complications in patients with stable and unstable forms of coronary heart disease and associated hypertension was determined, depending on genetic factor or secondary thrombosis. The study included 167 patients with an average age of 67,09±9.08 years. Duration of observation is 1 year. The combined end point included cases of non-fatal thrombotic complications: ischemic stroke, acute coronary syndrome and pulmonary embolism. Determination of antiplatelet resistance was carried out with Aggredynetest, modern laser light scattering technique that detects platelet aggregation induced by the arachidonic acid agonist adenosine diphosphate when the whole blood is added to the test cartridge-AA / ADP. The results are recorded by the platelet activity index (PAI). The prevalence and influence on the prediction of the mutation and polymorphism of gene ITGA2 C807T, also known as GPIa. It was found that the total frequency of thrombotic complications was 10.2%. The highest risk of thrombotic complications was observed in patients with varying degrees of non-sensitivity to antiplatelet therapy (OR 3.8; 95% CI 1.1 to 12). The effect on the prediction of genetic variants of ITGA2 T/CT was manifested in the presence of concomitant platelet resistance, which was observed in 82.3% of the examined patients with complications. According to these conclusions detection of resistance to antiplatelet therapy, as well as an accompanying determination of carriers of genotype T ITGA2, may be recommended to patients with CHD in order to clarify the risk of adverse cardiovascular events.

Key words: coronary heart disease, angina pectoris, antiplatelet therapy, resistance, prognosis

Реферат. Ляхоцька А. В., Нетяженко В. З., Мельник В. С., Пленова О. М. **ВЛИЯНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ С ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.** За последние годы в Украине увеличилось частота возникновения острых сердечно-сосудистых событий, связанных с артериальным тромбозом у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Согласно современным международным рекомендациям с целью профилактики необходимо воздействовать на основные звенья патогенеза различных форм ИБС (профилактика агрегации тромбоцитов и пристеночного тромбообразования) путем применения антитромбоцитарных средств:

ацетилсалицилової кислоти (АСК), тиенопиридинов (клоп идогрел, тикагрелор, тиклопидин) и др. В результаті проведення щорічного проспективного спостереження були визначені роль резистентності к антитромбоцитарній терапії в розвитку тромботических ускладнень у хворих со стабільними и не стабільними формами ІБС и супутньої гіпертоніческої хвороби (ГХ) в залежності от генетических факторів тромбоембологенезу. Сумарна частота тромботических ускладнень складала 10,2%. Найвищий ризик розвитку тромботических ускладнень спостерігався у хворих, имовіших різничую ступінь не чутливості к антитромбоцитарному лікуванню (ОШ 3,8; 95% ДІ 1,1 - 12). Вплив на прогноз генетических варіантів ІТGA2 Т / СТ проявлявся при супутній резистентності к антитромбоцитарній терапії, спостерігався у 82,3% обстежених хворих с ускладненнями.

Ключеві слова: ішеміческія хвороба серця, стенокардія, антитромбоцитарна терапія, резистентність, прогноз

Реферат. Ляхощка А. В., Нетяженко В. З., Мельник В. С., Пленова О. М. **ВПЛИВ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОГНОЗ РОЗВИТКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ.** За останні роки в Україні збільшилась частота виникнення гострих серцево-судинних подій пов'язаних із артеріальним тромбозом у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС). Згідно сучасних міжнародних рекомендацій для профілактики, впливаючи на основні ланки патогенезу різних форм ІХС широко застосовують антитромбоцитарні засоби (профілактика агрегації тромбоцитів і пристінкового тромбоутворення): ацетилсалицилову кислоту (АСК), тіенопиридини (клопидогрель, тикагрелор, тиклопидин) та ін. Внаслідок трічного проспективного спостереження було визначено роль резистентності до антитромбоцитарної терапії у розвитку тромботических ускладнень у хворих зі стабільними та не стабільними формами ІХС та супутньої гіпертонічної хвороби (ГХ) в залежності від генетических факторів до тромбоутворення. Було виявлено, що сумарна частота тромботических ускладнень становила 10,2%. Найвищий ризик розвитку тромботических ускладнень спостерігався у хворих, які мали різну ступінь не чутливості до антитромбоцитарного лікування (ВШ 3,8; 95% ДІ 1,1 – 12). Вплив на прогноз генетических варіантів ІТGA2 Т/СТ проявлявся за умови супутньої резистентності до антитромбоцитарної терапії, яка спостерігалась у 82,3% обстежених хворих з ускладненнями.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, стенокардія, антитромбоцитарна терапія, резистентність, прогноз

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), обумовлені атеротромбозом, перш за все ішемічна хвороба серця (ІХС) та цереброваскулярне захворювання (ЦВЗ), є провідною причиною смертності та інвалідизації населення розвинених країн. Україна відноситься до однієї з країн дуже високого ризику смертності від ССЗ (смертність > 450/100 000 для чоловіків та > 350/100 000 для жінок) [1].

Згідно офіційної статистики МОЗ України в 2016 році зареєстровано 7 794 938 осіб з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2].

Незважаючи на широке впровадження у практику інтервенційних реваскуляризаційних методів, основою лікування хворих на ІХС залишається фармакотерапія [3]. З огляду на провідну роль тромбоцитарної ланки гемостазу у розвитку атеротромбозу, важливе значення в лікуванні різних форм ІХС належить антиагрегантній терапії [4].

Основна мета антитромбоцитарної терапії, що визначена клінічними рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства, полягає в досягненні максимального ефекту в запобіганні атеротромбозу при мінімальному ризику кровотеч [5].

Стандартні шкали (SCORE, PROCAM, PRIME та ін.) які враховують, як правило, тільки клінічні показники, не дозволяють повністю охарактеризувати ступінь ризику серцево-судинних ускладнень та виявити усіх осіб, які потребують активної профілактики [1]. Визначення генетических поліморфізмів, які могли б бути пов'язані з виникненням атеротромбозу, безумовно, виявиться корисним для оцінки індивідуального ризику цього

захворювання. В даний час активно вивчається прогностична значимість поліморфізму генів, які кодують різні класи білків, що приймають участь у патогенезі атеросклерозу (аполіпропротеїни, кінезини, інтегрини, фактори запалення та ін.) [6,7]

До числа генів-кандидатів, наявність яких у генотипі пов'язана з ускладненим перебігом ІХС, входить ген ITGA2, що забезпечує синтез інтегринових рецепторів тромбоцитів при незворотній їх активації [8].

Мета дослідження. На основі результатів річного проспективного спостереження визначити роль резистентності до антитромбоцитарної терапії у розвитку тромбоцитарних ускладнень у хворих зі стабільними та нестабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС) та супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) в залежності від поліморфізму С807Т гену ITGA2.

Матеріали і методи:

В дослідження були включені 167 пацієнтів, які знаходилися на лікуванні у відділенні гострої коронарної патології Клінічної Лікарні «Феофанія» та у відділенні кардіології Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №2: 90 жінок (53,9%) та 77 чоловіків (46,1%), у віці від 37 до 87 років (середній вік $67,09 \pm 9,08$ років). Тривалість спостереження 1 рік. Комбінована кінцева точка включала випадки нефатальних тромбоцитарних ускладнень: ішемічного інсульту, гострого коронарного синдрому (ГКС) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

Усі хворі отримували антитромбоцитарне лікування. АСК в дозі 75–100 мг приймали 76 пацієнтів (45,5%), 36 пацієнтів (21,6%) застосовували клопидогрель (див. таблицю 2) в дозі 75 мг, 55 осіб отримували подвійну антитромбоцитарну терапію АСК та клопидогрелем (32,9%). При обстеженні хворих використовувалась алгоритмізована стандартна тематична карта, яка включала розділи анамнезу, загального клінічного, інструментального та лабораторного дослідження.

Вивчення гемостатичних параметрів у венозній крові проводилось одразу при надходженні хворого у відділення. Вивчення функціональної активності тромбоцитів здійснювалось на лазерному агрегометрі Biola Aggregation Analyser з комп'ютеризованим аналізом кривих світлопропускання та особливостей агрегатів тромбоцитів. При цьому вивчали наявність спонтанної агрегації тромбоцитів та стимульовану агрегацію з індукторами: арахідонова кислота (АК), аденозиндифосфат (АДФ), колаген, адреналін. Концентрації індукторів обирались згідно рекомендованих стандартів, при цьому застосовувались найменші ефективні концентрації, які викликали агрегацію, що підвищувало чутливість даного методу у визначенні функціональної активності тромбоцитів.

Особливості змін функціональної активності тромбоцитів підтверджували за допомогою Aggredupе-тесту, що є сучасною методикою вивчення розсіювання лазерного світла, яка детектує рівень агрегації тромбоцитів, індуковану агоністом арахідонової кислоти та аденозином дифосфатом при додаванні цільної крові в тест-картридж-АА/АДФ. Результат фіксується тромбоцитарним індексом активності (РАІ).

Для молекулярно-генетичного аналізу використовували зразки ДНК пацієнтів, виділені з венозної крові сорбентним методом. Поліморфізм С807Т гена ITGA2 визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двопраймерної системи.

На основі результатів агрегаційної здатності, чутливості до антитромбоцитарної терапії, генотипування та відповідно до мети обстеження всі хворі були розподілені на дві групи: I група – особи із різним ступенем не чутливості до антитромбоцитарних препаратів (92 пацієнт), II група – чутливі до лікування (75 осіб). У кожній групі аналізувався поліморфізм гену ITGA2 та особливості функціональної активності тромбоцитів залежно від генотипу.

Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю із досліджуваними хворими.

Для вирішення поставлених задач при виконанні роботи застосовувались загальноклінічне та інструментальне обстеження хворих з наступною статистичною обробкою одержаних результатів. Статистичне оброблення даних виконане за допомогою методів варіаційної статистики, реалізованих у програмі IBM SPSS Statistics Base v.22.3 метою аналізу відсоткових співвідношень використовували критерій χ^2 Пірсона (χ^2). При порівнянні середніх величин двох пов'язаних вибірок використовували парний

критерій Ст'юдента. Порівняння між різними групами виконувались за аналізом ANOVA і багатофакторним аналізом. Для визначення вірогідності несприятливих наслідків використовували метод відношення шансів (odds ratio).

Результати дослідження та їх обговорення. Ступінь спонтанної агрегації тромбоцитів вірогідно відрізнявся між всіма групами дослідження: найвищі показники агрегації зареєстровані у хворих з нестабільними формами ІХС ($1,96 \pm 0,10\%$), у хворих зі стабільними формами ІХС – був дещо нижчим ($1,77 \pm 0,19\%$), а хворі контрольної групи очікувано продемонстрували найнижчі показники ($0,88 \pm 0,05\%$) $F=5,954$; $p=0,003$.

Ступінь АДФ агрегації вірогідно відрізнявся між всіма групами дослідження: найвищі показники агрегації зареєстровані у хворих з нестабільними формами ІХС ($35,58 \pm 0,69\%$), у хворих контрольної групи цей показник був дещо нижчим ($34,75 \pm 0,95\%$), а у хворих зі стабільними формами ІХС цей показник склав $30,09 \pm 1,4\%$, $F=6,411$; $p=0,002$.

Ступінь АК-індукованої агрегації також мав вірогідну різницю між всіма групами: найвищі показники агрегації зареєстровані в контрольній групі, оскільки вони не отримували лікування ацетилсаліциловою кислотою ($28,82 \pm 0,88\%$), у хворих з нестабільними формами ІХС були зареєстровані майже рівні з контрольною групою показники ($28,61 \pm 0,77\%$), а у хворих зі стабільними формами ІХС цей показник становив $19,24 \pm 1,05\%$, $F=31,085$; $p=0,0001$.

Водночас ступінь колаген-індукованої агрегації не виявив статистично значущих відмінностей між групами дослідження, хоча й наближався до достовірних показників, а різниця між ступенем адреналін-індукованої агрегації відмінностей не мала.

Таблиця 1

Функціональна активність тромбоцитів в обстежених хворих

		M	SD	95% ДІ		P
				Нижня межа	Верхня межа	
Ступінь спонтанної агрегації, %	стабільні форми ІХС	1,77	0,19	1,37	2,16	0,003
	нестабільні форми ІХС	1,96	0,10	1,74	2,18	
	контрольна група	0,88	0,05	0,77	1,00	
Ступінь АДФ індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	30,09	1,4	27,30	32,87	0,002
	нестабільні форми ІХС	35,58	0,69	34,20	36,96	
	контрольна група	34,75	0,95	32,80	36,71	
Ступінь АК індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	19,24	1,05	17,15	21,33	0,0001
	нестабільні форми ІХС	28,61	0,77	27,06	30,16	
	контрольна група	28,82	0,88	27,00	30,64	
Ступінь колаген індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	24,77	1,32	22,13	27,41	0,061
	нестабільні форми ІХС	26,51	1,12	24,26	28,76	
	контрольна група	20,94	0,85	19,19	22,69	
Ступінь адреналін індукованої агрегації, %	стабільні форми ІХС	18,99	1,03	16,94	21,05	0,916
	нестабільні форми ІХС	19,20	0,73	17,73	20,67	
	контрольна група	18,41	1,66	15,01	21,81	

Оскільки у значній частині пацієнтів в основному з нестабільними формами ІХС показники АДФ та АК індукованої агрегації тромбоцитів не зважаючи на отримане лікування практично не відрізнялись від контрольної групи нами було зроблено висновок про недостатній ефект застосованих антитромботичних засобів. Для підтвердження цього факту було проведено визначення резистентності тромбоцитів до антитромбоцитарних препаратів за допомогою Aggredupne-тесту. Відповідний тест-картридж підбирали, враховуючи механізм дії препарату: у хворих, що приймали АСК, чутливість оцінювали із застосуванням АА-картриджів (оскільки дія АСК реалізується через вплив на метаболізм арахідонової кислоти), у хворих, що лікувалися клопідогрелем – за допомогою АДР-картриджів (зважаючи на вплив препарату на АДФ-рецептори тромбоцитарної мембрани).

На різну ступінь резистентності до лікування при застосуванні методу вказували значення тромбоцитарного індексу вище 5 (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення чутливості до антитромбоцитарного лікування за допомогою AggreDyne-тесту

Отримане лікування	Результат AggreDyne-тесту	
	1-5	>5
АСК (n=76)	47,4%	52,6%
Клопідогрель (n=36)	63,9%	36,1%
Подвійна терапія (n=55)	29,1%	70,9%

Виходячи з результатів, кількість пацієнтів, тромбоцити яких виявились недостатньо чутливими до лікування (тромбоцитарний індекс >5), становила 92 особи (55,1%); адекватно відповіли на лікування 75 осіб. Даний результат можна вважати частковим поясненням щодо відсутності очікуваних змін тромбоцитарної активності серед лікованих хворих.

Враховуючи отримані дані, було сформовано дві групи досліджуваних: до I увійшло 92 пацієнти, активність тромбоцитарного гемостазу яких свідчила про недостатню відповідь на антитромбоцитарну терапію (так звані «невідповідачі»), до II було віднесено 75 пацієнтів, у яких ступінь зниження тромбоцитарної активності свідчив про ефективність лікування («відповідачі»).

У вказаних групах було проведено подальший аналіз функціональної активності тромбоцитів та визначено поліморфізм гену ITGA 2.

Оскільки ген ITGA 2 відіграє важливу роль у синтезі ряду рецепторів родини інтегринів, що забезпечують реалізацію функції тромбоцитів при їх незворотній активації, було вирішено вивчити наявність впливу поліморфізму цього гену на адекватність відповіді пацієнта на антитромбоцитарне лікування.

У кожній із виділених груп досліджено розповсюдження можливих поліморфізмів гену ITGA 2 та отримано наступні дані (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл генотипів ITGA 2 у групах хворих «невідповідачів» та «відповідачів» на антитромбоцитарне лікування

Генотип	C/C	C/T	T/T	Всього
Невідповідачі, n(%)	15 (16,3)	31 (33,7)	46 (50)	92
Відповідачі, n(%)	34 (45,3)	30 (40)	11 (14,7)	75
Всього	49	61	57	167

При аналізі отриманих результатів звертало на себе увагу абсолютне переважання генотипу T/T серед хворих-«невідповідачів», у той час як переважна більшість хворих, тромбоцити яких відреагували на лікування, мала C/C генотип. Наявність T-алелю в генотипі пацієнтів I групи спостерігалась у 83,7% осіб, отже ймовірність його впливу на чутливість до антитромбоцитарного лікування була досить високою.

Період подальшого спостереження за хворими становив 1 рік, на прикінці якого аналізувалась частота випадків виникнення не фатальних тромботичних ускладнень. Проведений аналіз показав, що зі 167 хворих з ІХС тромботичні ускладнення були зареєстровані у 17 осіб та були представлені у вигляді ГКС – 58,8% (10 осіб), інсульту – 35,3% (6 осіб) та ТЕЛА – 5,9% (1 особа).

Проводячи аналіз поширеності тромботичних ускладнень залежності від поліморфізму гену C807T ITGA2 було встановлено, що у хворих з C/C генотипом ускладнень протягом року не спостерігалось, C/T генотипом – у 7 осіб, T/T генотипом – у 10 (рис.1).

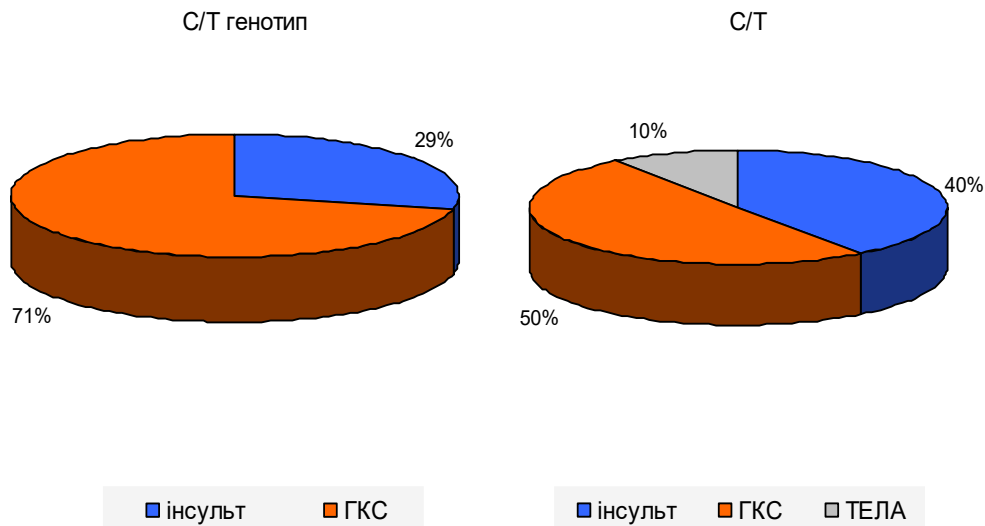


Рис. 1. Поширеність тромботичних ускладнень в залежності від генотипу

Проводячи аналіз поширеності тромботичних ускладнень в залежності від ступеня чутливості до антитромбоцитарного лікування було встановлено, що з 17 осіб 14 виявились “невідповідачами” (у 5 хворих виник інсульт протягом року, 8 – ГКС, 1 – ТЕЛА) та 3 “відповідачами” (1 – інсульт, 2 - ГКС). Слід відмітити, що у пацієнтів спостерігалась тенденція до превалювання ГКС (табл.4).

Таблиця 4

Поширеність тромботичних ускладнень в залежності від чутливості до антитромбоцитарного лікування

Ускладнення	Невідповідачі	Відповідачі
інсульт	5	1
ГКС	8	2
ТЕЛА	1	-
Всього	14	3

Нами було проведено визначення відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень у хворих з ІХС та супутньою ГХ з урахування поліморфізму гену C807T ITGA2. Було встановлено, що генотип C/C вірогідно асоціюється зі зниженням ризику розвитку тромботичних ускладнень - відношення шансів (ВШ) 0,856 (95% СІ 0,795-0,922; $\chi^2 = 7,859$; $p = 0,002$). Наявність Т-алелю асоціювалась з підвищенням ризику тромботичних ускладнень, а хворі з гомозиготним варіантом – Т/Т мали вірогідно вищий ризик розвитку тромбозів - ВШ 3,131 (95% СІ 1,123 – 8,731; $\chi^2 = 5,133$; $p = 0,025$) рис.2

Під час аналізу тромботичних ускладнень серед хворих відповідачів та невідповідачів на антитромбоцитарне лікування було встановлено: серед 92 пацієнтів з різним ступенем не чутливості до антитромбоцитарного лікування тромботичні ускладнення зустрічались вірогідно частіше (у 15,2%), в той час як у відповідачів цей показник складав 3 % ($\chi^2 = 5,686$; $p = 0,017$). Відносний ризик розвитку тромботичних ускладнень у не відповідачів становив 3,8 (95% СІ 1,1 – 12,7), а у відповідачів – 0,9 (95% СІ 0,8 – 0,9) (рис.3)

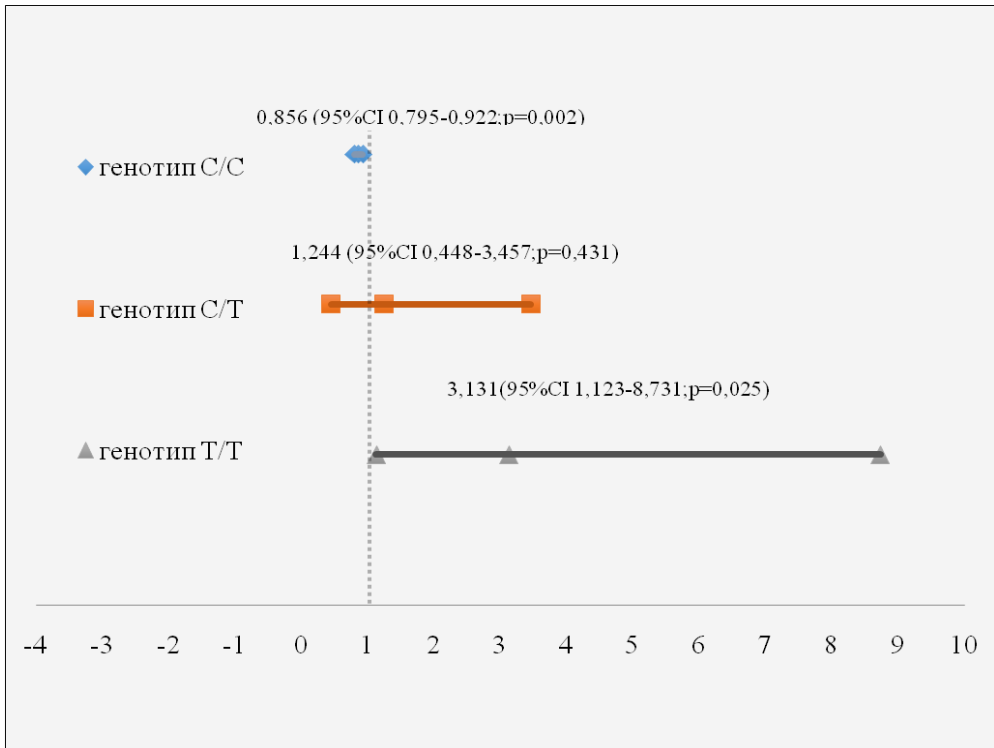


Рис.2. Відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень з урахуванням поліморфізму гену C807T

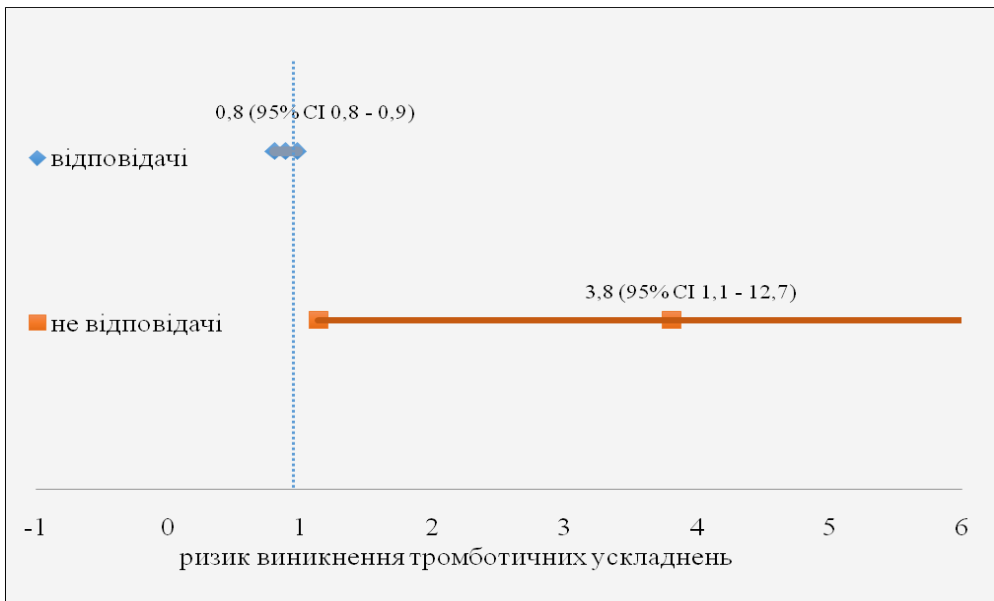


Рис. 3. Відношення шансів розвитку тромботичних ускладнень з урахуванням резистентності до антитромбоцитарного лікування

Висновки

Серед пацієнтів, які отримують антитромбоцитарне лікування недостатня чутливість до нього спостерігається у 55,1% обстежуваних, що підтверджується результатами визначення функціональної здатності тромбоцитів.

Недостатня відповідь тромбоцитів на лікування асоціюється із наявністю Т алелю гену ITGA2, як у вигляді моно (Т/Т) так і гетерозигот (С/Т) виявлення якого призводило до зниження чутливості у 83,7% обстежуваних.

Розвиток нефатальних тромботичних ускладнень протягом однорічного періоду спостереження частіше реєструється у пацієнтів із лабораторно підтвердженим зниженням чутливості до антитромбоцитарного лікування, при цьому найчастіше у цієї категорії хворих виникали випадки ГКС та інсульту, відносний ризик розвитку яких становив 3,8 (95% СІ 1,1 – 12,7)

Наявність Т алелю гену ITGA2 у хворихна ІХС призводить до збільшення ризику розвитку тромботичних ускладнень в 3,13 разів (95% СІ 1,123 – 8,731; $\chi^2=5,133$; $p=0,025$).

Виявлення резистентності до антитромбоцитарної терапії, а також супутне визначення носійства генотипу Т ITGA2 можуть бути рекомендовані хворим з ІХС з метою уточнення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Література:

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Europ Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (Iss 29). – P. 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2016 р. - Міністерство охорони здоров'я України, ДЗ «Центр медичної статистики».

Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N Engl J Med.* – 2007(Apr 12). Vol. 356(15). – P. 1503-16. Epub 2007 Mar 26.

Мищенко О. Я. Антиагрегантна терапія ішемічної хвороби серця // *Современная фармация.* - <http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya>

Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigentetal // *Europ Heart J.* — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181

Lotta L.A. Peyvandi F. Addressing the complexity of cardiovascular disease by design // *Lancet.* -2011.- Vol. 377. – P. 356-358

Watson SP, Auger JM, McCarty OJ, Pearce AC. GPVI and integrin α IIb β 3 signaling in platelets// *J Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1752–62

Овсянникова А. Н. Анализ полиморфизма генов системы гемостаза в развитии острой ишемии мозга у пациентов молодого и среднего возраста / Овсянникова А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Саенко Ю.В., Васицкий Н.Р., Абрамова В.В. // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 5. – С. 11-14

References

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Europ Heart J.* – 2016. - Vol. 37 (Iss. 29).- P. 2315–2381, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>

Health indicators of population and use of health care resources in Ukraine, 2016. - Ukrainian Ministry of Health Care, SI "Centerofmedicalstatistics"

Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K., Hartigan P.M., Maron D.J., Kostuk W.J., Knudtson M., Dada M., Casperson P., Harris C.L., Chaitman B.R., Shaw L., Gosselin G., Nawaz S., Title L.M., Gau G., Blaustein A.S., Booth D.C., Bates E.R., Spertus J.A., Berman D.S., Mancini G.B., Weintraub W.S.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // *N Engl J Med.* -2007 (Apr 12). – Vol.356(15). – P. 1503-16. Epub 2007 Mar 26.

Mischenko O.Y. Anti-aggregate therapy of ischemic heart disease / *Modern pharmacy/.* - <http://modern-pharmacy.com.ua/antiagregantna-terapiya-ishemichnoyi-hvorobi-sertsya>

Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European

Society of Cardiology / C. Patrono, F. Bachmann, C. Baigentetal. // Europ Heart J. — 2004. — Vol. 25. — P. 166–181

Lotta L.A. Peyvandi F. Addressing the complexity of cardiovascular disease by design // Lancet. - 2011. – Vol. 377. – P. 356-358

Watson SP, Auger JM, McCarty OJ, Pearce AC. GPVI and integrin α IIb β 3 signaling in platelets // J Thromb Haemost. - 2005. – Vol. 3. – P. 1752–62

Ovsyannikova A.N. Analysis of gene polymorphism of hemostasis system in the development of acute cerebral ischemia in patients of young and middle age / Ovsyannikova A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Saenko Y.V., Vasitsky N.R., Abramova V.V. // Modern problems of science and education. - 2014. - No. 5. – P. 11-14

Работа поступила в редакцию 18.01.2018 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования