ISSN 1605-7295

№ 2 // 2017

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

Спеціалізоване науково-практичне видання терапевтів і сімейних лікарів

- Коморбідні стани внутрішніх захворювань
- Профілактика хронічних неінфекційних захворювань
- Алергологія
- Гастроентерологія
- Ендокринологія
- Імунологія
- Кардіологія
- Неврологія
- Психосоматика
- Пульмонологія
- Раціональне харчування
- Ревматологія

Роль ендотеліапьної дисфункції у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина І)

Стратегія покращення громадського здоров'я

UKRAINIAN THERAPEUTICAL JOURNAL
FOUNDED IN 1998

УТЖ
UTJ

ВІТ-А-ПОЛ
видавнича група

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

5 **А.Н. Беловол, І Л.Р. Бобронникова**
Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента в патогенезе гипертрофии миокарда у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа

11 **К.М. Амосова, І І. Горда, А.Б. Безродний, Г.В. Мостбауер, Ю.В. Руденко, А.В. Саблін, Н.В. Мельниченко, Ю.О. Сиченко, І.В. Прудкий, К.І. Черняева, О.В. Василенко, І.С. Ковальова, О.В. Ходаківська, П.О. Лазарев, Н.О. Кононенко**
Порівняльна ефективність «нітратцентричної» та «діуретикоцентричної» стратегій лікування гострої декомпенсованої серцевої недостатності у хворих з хронічною хворобою нирок щодо деконгестії та важких серцево-судинних ускладнень

20 **А.Н. Беловол, О.Е. Запровальная**
Персонифицированный подход к антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца

26 **Г.Д. Фадєєнко, Я.В. Нікіфорова, М.М. Вовченко, О.О. Буряковська**
Нутрігенетичні особливості та харчова поведінка — вагомі складові сучасної персоналізованої медицини

33 **О.В. Синяченко, Е.Д. Егудина, А.А. Ханюков, М.В. Ермолаева, М.Ф. Гюльмамедова, Ю.А. Потапов**
Особенности течения ангиопатии при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

40 **О.В. Колеснікова, А.В. Потапенко**
Гормонально-метаболічні особливості у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та роль субклінічного гіпотиреозу в їх розвитку

46 **Л.М. Пасиешвили**
Иммунная дисрегуляция как фактор прогрессирования метаболического синдрома у лиц молодого возраста

52 **Г.С. Ісаєва, Л.А. Рєзнік, М.М. Вовченко, О.О. Буряковська**
Ефективність контролю факторів кардіоваскулярного ризику на амбулаторному етапі

57 **А.А. Опарин, В.П. Синельник**
Изучение качества жизни ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, больных гипертонической болезнью

62 **O. Al-Trawneh**
Dismetabolic disorders in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2

67 **В.Д. Немцова**
Стан оксидантної та антиоксидантної систем у хворих при поєднаному перебігу артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та гіпотиреозу

73 **К.А. Лапшина**
Особливості портальної гемодинаміки у хворих на неапкогольний стеатогепатит, поєднаний з гіпертонічною хворобою

УДК 616-005.4-085.212.3 ISSN 1605-7295

Персонифицированный подход к антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца

Цель работы — разработка концепции прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений для выбора оптимально эффективной и безопасной схемы антитромбоцитарной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) на основании изучения клинических, метаболических и фармакогенетических особенностей реализации эффекта антиагрегантов.

Материалы и методы. Обследовано 382 пациента со стабильными формами ИБС, находящихся на длительной (12—60 мес) антитромбоцитарной терапии С применением ацетилсалициловой кислоты. Методы исследования: антропометрия, биоэлектрическая импедансометрия, определение клубочковой фильтрации почек, исследование эндотелиальной функции, морфологических и агрегационных характеристик тромбоцитов, определение показателей углеводного обмена и липидного спектра крови, определение аутоиммунных показателей и показателей оксидативного стресса, определение генетического полиморфизма генов циклооксигеназы-1 и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (ГП Ilia, GPI, TBXA2R-924T). Влияние исследуемых факторов на течение ИБС оценивалось с помощью пошагового регрессионного анализа по их взаимосвязи с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС).

Результаты и обсуждение. Результаты проведенного анализа показали, что развитие НССС было достоверно связано с наличием острого сердечно-сосудистого события в анамнезе, наличием сахарного диабета 2 типа, повышенным индексом массы тела (> 30), возрастом старше 65 лет, повышенной агрегационной активностью и наличием минорной аллели гена тромбоцитарного рецептора тромбоксана RTxA2.

Выводы. На основании исследования клинико-анамнестических, метаболических, фармакогепетических факторов и активности тромбоцитарного гемостаза выделены критерии неблагоприятного течения ИБС и предложен персонифицированный подход к назначению антитромбоцитарной терапии.

Ключевые слова:
ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, персонифицированный подход, ацетилсалициловая кислота.

А.Н. Беловол[1], **О.Е.** Запровальная[2]

[1] Харьковский национальный медицинский университет

[2] ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Запровальна Ольга Євгеніївна
к. мед. н., ст. наук. співр. відділу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

61039, м. Харків, просп. Л. Малої, 2а
Тел. (057) 373-90-34
E-mail: o.zaprovalna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 8 червня 2017 р.

Крылатое выражение выдающегося клинициста XIX века М.Я. Мудрова: «Врач лечит не болезнь, а больного» приобрело в настоящее время особо актуальное звучание, воплотившись в персонализированную медицину (personalized medicine). Персонализированная медицина — это определенная модель организации медицинской помощи людям, основанная на выборе диагностических, лечебных и профилактических средств, которые были бы оптимальными у выбранного лица, учитывая генетические, физиологические, биохимические и другие особенности [1, 2]. Именно это направление признано главной целью в опубликованном Еврокомиссией документе «План действий по информатизации здравоохранения на 2012—2020 годы», провозгласившем переход на здравоохранение, ориентированное на пациента [6J.

Одно из главных направлений персонализированной медицины — индивидуальный подход к лекарственной терапии. Этот термин учитывает не только такие стандартные факторы, как возраст, пол, телосложе-

ние, анамнез и другие, но и молекулярно-генетические характеристики организма пациента. Использование генетических маркеров может помочь в выборе клиницистом правильной стратегии лекарственной терапии [8, **10].** Исходя из этих принципов, фармакогенетика стремится выявить гены и их варианты, определяющие адекватность фармакотерапии и уменьшающие риск развития побочных эффектов [2, 18].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), учитывая их определяющее влияние на продолжительность жизни и смертность во всем мире, находятся в фокусе фармакогенетических исследований [9,15,21]. Особый интерес в связи с этим вызывает антитромбоцитарная терапия, которая, с одной стороны, является самой важной составляющей профилактики и лечения ССЗ, с другой — имеет широкую вариабельность ответов на препараты [3,4,7,11 — 14]. Результаты отдельных исследований подтверждают связь повышенной реактивности тромбоцитов с полиморфизмом генов тромбоцитарных рецепторов [16,17,19,20]. Но генетическое основание повышенной активации тромбоцитов изучалось недостаточно и преимущественно у здоровых добровольцев, тогда как данные о влиянии генетического полиморфизма на реактивность тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) остаются довольно ограниченными [20, 22, 23].

Цель работы — разработка концепции прогнозирования риска тромботических и геморрагических осложнений для выбора оптимально эффективной и безопасной схемы антитромбоцитарной терапии ИБС на основании изучения клинических, метаболических и фармакогенетических особенностей реализации эффекта антиагрегантов.

Материалы и методы

В исследование были включены 382 пациента с верифицированной ИБС, находящихся на длительной стандартной антитромбоцитарной терапии с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК). В соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и определение полиморфизма генов-кандидатов. Длительность наблюдения составила от 12 до 60 мес.

При включении в исследование проводилось клиническое обследование, антропометрия, биоэлектрическая импедансометрия с помощью монитора состава тела модели OM RON BF 511 и определением процентного состава в организме жира (Fat, %), мышц (Mus, %), висцерального жира (Vis, *%)* и индекса массы тела (ИМТ); определение скорости клубочковой фильтрации почек (СКФ), исследование эндотелиальной дисфункции (проба с реактивной гиперемией, сывороточный уровень нитритов и нитратов (NO_2 + NO,)), исследование гематологических и биохимических параметров, определение морфофункциональных характеристик тромбоцитов (количество тромбоцитов (PLT), их средний объем (MPV), дисперсию распределения тромбоцитов по объему (PDW) и тромбокрит (Pet)), определение липидного спектра крови, определение аутоиммунных показателей и показателей оксидативного стресса (С-реактивный белок, растворимый лиганд CD-40L, цитокины: IL-6, TNF-альфа, малоновый диальдегид (МДА), SH-группы, глутатионпероксидаза), определение показателей углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR). Агрегационная активность тромбоцитов оценивалась с помощью индекса агрегации тромбоцитов (ИАТ) с использованием в качестве индукторов АДФ ($1 \cdot 10^{-D}$ моль/л) и арахидоновой кислоты (1 ммоль/л), а также по уровню метаболита тромбоксана (11 -дегидро-тромбоксан В2) в моче.

Генотипирование полиморфных сайтов С50Т гена циклооксигеназы (ЦОГ) PTGS1 (референтный SNP (rs) 3842787) и генов тромбоцитарных рецепторов: Т1565С гена рецептора ITGB3 (rs5918), Т924С гена тромбоксанового рецептора TBXA2R (rs4523), С807Т гена гликопротеина la (rsl 126643) ITGA2 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов и электрофоретической схемой визуализации результата по описанной методике. ДНК для молекулярно-генетических исследований выделяли из цельной крови при помощи набора реактивов Genejet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Fermentas, Литва) и «ДНК-сорб-В» («Амплисенс», РФ). Амплификацию осуществляли с использованием наборов реактивов GenePak PCR Core (NEOGENE, Украина) и соответствующих каждому из полиморфизмов специфических праймеров (ThermoScientific, Литва). Для рестрикции амплификатов использовали соответствующие эндонуклеазы (Thermo Scientific, Литва; «СибЭнзим», Новосибирск; Fermentas, Литва). Рестрикты разделяли методом горизонтального электрофореза в агарозном геле, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете и фотографированием.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета статистических программ Excel for Windows и Statistica 8,0 (Stat Soft Inc, США). При нормальном распределении для сравнения

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика включенных пациентов

Показатель	п	%
Стенокардия напряжения:		
II ФК	158	41,4
III ФК	165	43,2
Инфаркт миокарда в анамнезе,	282	73,8
в том числе 2 и более	41	10,7
Реваскуляризация в анамнезе:		
всего	100	26,2
перкутанное вмешательство	69	18,1
аортокоронарное шунтирование	31	8,1
Гипертоническая болезнь	365	95,5
Сахарный диабет 2 типа	151	39,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагорефлюксная болезнь, язвенная болезнь)	101	26,4
Курение:		
в прошлом	203	53,1
в настоящее время	17	4,5
Аллергия в анамнезе	27	7,1
Отягощенная наследственность	244	63,9

средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Отличия средних считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки межгруиповых отличий качественных признаков использовали критерий x^2 Пирсона. Оценку достоверности моделей проводили по тестам Вилкоксона—Пето, Кокс—Мантела и по лог-ранговому критерию. Для выявления связей между клинико-анамнестическими данными, основными исследуемыми характеристиками, показателями тромбоцитарного гемостаза с течением заболевания у больных ИБС с разными генотипами исследованных полиморфных сайтов проводили многофакторный регрессионный анализ. Различия коэффициентов регрессии считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для определения факторов влияния на течение ИБС была проведена комплексная оценка показателей включенных пациентов (табл. 1, 2).

Таблица 3. НССС у обследованных пациентов за период наблюдения

Тип события	Количество событий (п = 95)
Сердечно-сосудистая смерть	**11**
ОКС с подъемом сегмента ST	18
ОКС без подъема сегмента ST	46
ОНМК	**6**
Реваскуляризация	14

Влияние исследуемых факторов на течение ИБС оценивалось по их взаимосвязи с развитием конечных точек заболевания. Конечными точками исследования считали неблагоприятные сердечно-сосудистые события (НССС): сердечно-сосудистую смертность, острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, необходимость реваскуляризации миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения ишемического генеза (ОНМК).

Всего в процессе наблюдения НССС отмечались у 83 пациентов, причем у 12 из них дважды. Типы и количество НССС представлены в табл. 3.

Чтобы оценить вклад всех анализируемых патогенетических и фармакогенетических факторов в развитии НССС и выделить наиболее значимые из них, был проведен пошаговый регрессионный анализ, в который были включены клинико-анамнестические характеристики, показатели эндотелиальной дисфункции, агрегационной активности тромбоцитарного гемостаза, тромбоцитарные индексы, показатели иммуновоспалительной активности и оксидативного стресса, липидного и углеводного обмена, СКФ, а также генотипы исследуемых полиморфизмов генов тромбоцитарных рецепторов и ЦОГ.

Результаты проведенного анализа показали, что наличие НССС было достоверно связано с наличием острого сердечно-сосудистого события в анамнезе (8,1 %; $p < 0,01$), особенно, если оно произошло на фоне длительного приема АСК (14,2 %; $p < 0,005$). Это согласуется с данными литературы, считающими развитие НССС на

Таблица 2. Клинико-антропометрическая характеристика пациентов, М ± 5

Параметр	Всего (п = 382)	Мужчины (п = 288)	Женщинь* (п = 94)	Р
Средний возраст	61,21 ± 9,62	60,10 ± 9,26	64,62 ± 9,93	0,0001
Возраст дебюта ИБС	53,97 ± 9,31	52,51 ± 8,92	58,62 ± 9,05	0,0001
Длительность ИБС	7,74 ± 5,68	8,05 ± 5,78	6,73 ± 5,25	0,06
ИМТ, кг/м^2	30,71 ± 5,68	30,18 ± 5,40	32,29 ± 6,21	0,002
Fat, %	34,27 ± 8,37	31,58 ± 7,26	40,29 ± 7,95	0,0001
Mus, %	28,79 ± 4,88	30,04 ±4,15	25,69 ±5,18	0,0001
Vis, %	13,99 ±5,72	13,43 ± 7,49	15,37 ± 6,06	0,02
Объем талии (ОТ), см	102,15 ± 14,68	102,08 ± 14,77	102,36 ± 14,47	0,87
Объем бедер (ОБ), см	105,46 ± 11,49	104,38 ± 13,15	108,72 ±11,93	0,005
Индекс ОТ/ОБ	0,97 ± 0,10	0,98 ± 0,09	0,94 ± 0,12	0,001

Таблица 4. Шкала оценки рисков осложнений для больных ИБС, находящихся на длительной терапии АСК

Тромботический риск		
I этап	Сахарный диабет 2 типа, HbA_{1c} > 7,5 %	1 балл 1 балл
	НССС на фоне лечения АСК в анамнезе	1 балл
	ИМТ > 30	1 балл
	Возраст > 65 лет	1 балл
II этап	$ИАТ_{АДФ}$ > 70 % $ИАТ_{арахид}$ > 20 %	1 балл
III этап	Т аллель гена TBXAR2	1 балл
Геморрагический риск		
Возраст > 75 лет		–1 балл
↓ количества тромбоцитов		–1 балл
Кровотечения в анамнезе		–1 балл

фоне терапии АСК, так называемую «клиническую аспиринорезистентность», прогностически неблагоприятным фактором [15].

По нашим данным, риск НССС также связан с наличием СД 2 типа (9,1 %; $p < 0,05$), причем декомпенсация СД (HbA_k > 7,5 %) может рассматриваться как дополнительный фактор риска (10,5 %; $p < 0,02$). Взаимосвязь гликозилированного гемоглобина с развитием острых сердечно-сосудистых ситуаций, по данным литературы, прослеживается не во всех исследованиях, однако последние данные связывают увеличение HbA_{1c} с повышением риска НССС [4].

Результаты проведенного нами анализа подтвердили прогностическую значимость ИМТ > 30 (8,7 %; $p < 0,05$) и висцерального ожирения (12,6 %; $p < 0,01$) для развития НССС. Также конечные точки достоверно чаще отмечались у пациентов старше 65 лет (12,4 %; $p < 0,05$).

Анализ взаимосвязи агрегационной активности тромбоцитов с течением ИБС выявил, что у пациентов с $ИАТ_{АДФ}$ > 70 % и/или $ИАТ_{арахид}$ > 20 % достоверно чаще случались НССС (4,9 %; $p < 0,05$).

Оценка влияния полиморфизма исследованных генотипов выявила достоверную связь развития НССС у пациентов с наличием минорной аллели гена тромбоцитарного рецептора тромбоксана RT x A2 (7,9 %; $p < 0,02$). Достоверной связи с другими генотипами выявить не удалось.

Для оценки безопасности антитромбоцитарной терапии и риска развития геморрагических осложнений, с помощью регрессионного анализа оценивалась связь геморрагических событий с исследуемыми факторами. Следует отметить, что геморрагические события в нашем исследовании отмечались значительно реже, чем тромботические. В течение всего периода наблюдения фатальных кровотечений и кровотечений, потребовавших переливания крови, не отмеча-

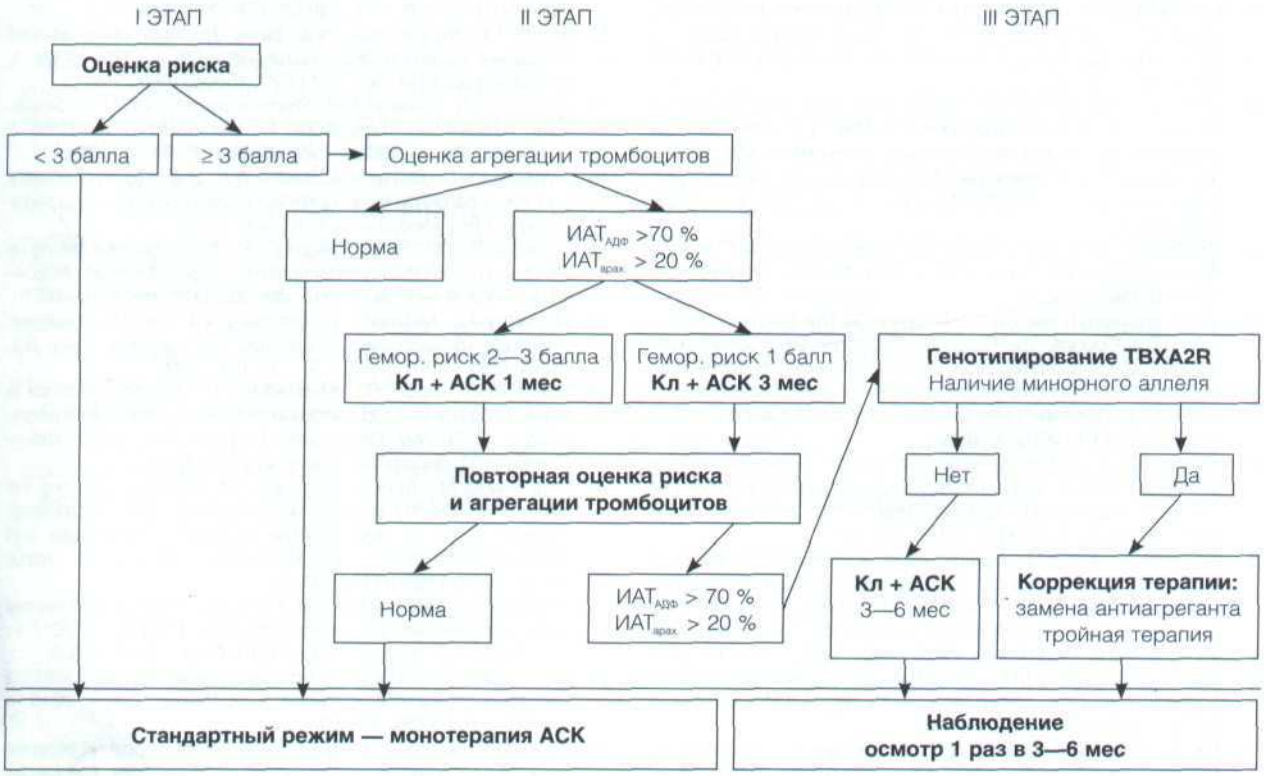

Рисунок. Назначение длительной антитромбоцитарной терапии при ИБС

лось. Всего было зафиксировано 11 событий на фоне монотерапии АСК: 1 геморрагический инсульт, у 4 пациентов отмечались носовые кровотечения, у 3 пациентов — конъюнктивальные кровоизлияния, у 3 — подкожные гематомы. Возможно, отсутствие в нашем исследовании клинически значимых кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, было связано с использованием у пациентов с язвенным анамнезом для протекции слизистой желудка ингибиторов протонной помпы (пантопразол **20** мг/день).

С помощью пошагового регрессионного анализа было установлено, что развитие клинических проявлений геморрагических осложнений связано с возрастом более 75 лет (12,7 %; $p < 0,05$), тромбоцитоиенией (20,1 %; $p < 0,05$), наличием кровотечений в анамнезе (8,9 %; $p < 0,05$).

С учетом полученных значений взаимосвязи исследуемых факторов с развитием тромботических и геморрагических осложнений была предложена шкала оценки рисков осложнений (табл. 4) и алгоритм назначения антитромбоцитарных препаратов (рисунок) для больных ИБС, находящихся на длительной терапии АСК.

Выводы

1. На основании исследования клинико-анамнестических, метаболических, фармакогенетических факторов и активности тромбоцитарного гемостаза разработан метод прогнозирования риска осложнений для выбора оптимально эффективной и безопасной схемы применения антитромбоцитарных препаратов у больных ИБС.

2. Предложенный метод позволяет установить критерии для выделения группы пациентов высокого риска и проведения персонифицированного подхода в лечении больных **ИБС.**

Конфликта интересов нет. Участие авторов: *концепция исследования — А.Н. Беловол, О.Е. Запровалышя; сбор материала, статистическая обработка, написание статьи, редактирование текста — О.Е. Запровальная.*

Список литературы

1. Beitelshees A.L., Voora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics // PharmgenomicsPers Med.— 2015.— Vol. 8,— P. 43—61. doi: 10.2147/PGPM.S 52900.
2. Bell G.C., Crews K.R., Wilkinson MR. et al. Development and use of active clinical decision support for preemptive pharmacogenomics. //J. Am. Med. Inform. Assoc.— 2013, doi:10.1136/amiajnl-2013—001993.
3. Bondar T.N., Kravchenko N.A. Polymorphism of the cyclooxigenase-1 gene and aspirin resistance. // Cytol. Genet.— 2012. —Vol. 46, № 4.—P. 246—250, doi: 10.3103/S 009545271 2040044.
4. Bots S.H., van der Graaf Y., Nathoe H.M. et al. The influence of baseline risk on the relation between HbA1c and risk for new cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and symptomatic cardiovascular disease. //Cardiovasc. Diabetol — 2016,— Vol. 15 (1).—P. 101. doi: 10.1186/s 12933-016-0418-1.
5. Coccheri S. Antiplatelet therapy: controversial aspects // Thromb. Res. —2012. —Vol. 129. —P. 225—229. doi: 10.1016/j.thromres. 2011.10.036.
6. Communication From The Commission To The European Parliament, The Council, The European Economic And Social Committee And The Committee Of The Regions eHealth Action Plan 2012—2020 — Innovative healthcare for the 21st century /* COM/2012/0736 final 7 http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:52012DC 0736.
7. Cui H., Lin S., Chen X. et al. Correlation Between SNPs in Candidate Genes and VerifyNow-Detected Platelet Responsiveness to Aspirin and Clopidogrel Treatment // Cardiovasc. Drugs Ther,— 2015,— Vol. 29 (2).— P. 137—146.
8. De Servi S., Crimi G., Calabrr P. et al. Relationship between diabetes, platelet reactivity, and the SYNTAX score to one-year clinical outcome in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention//EuroIntervention,—2016.—Vol. 12(3). —P. 312—318.
9. Fabre J.E., GurneyM.E. Limitations of current therapies to prevent thrombosis: a need for novel strategies // Moï. Biosyst.— 2010,— Vol. 6 (2).— P. 305—315.
10. Farrugia G., Weinshilboum R.M. Challenges in implementing genomic medicine: the Mayo Clinic Center for Individualized Medicine//Clin. Pharmacol. Ther.—2013. —Vol. 94.—P. 204—206.
11. Fisch A.S., Perry C.G., Stephens S.H. et al. Pharmacogenomics of anti-platelet and anti-coagulation therapy // Curr. Cardio. Rep.— 2013— Vol. 15.—P. 381.
12. Frelinger A.L., Li Y., Linden M.D. et al. Association of cyclooxygenase-1-dependent and -independent platelet function assays with adverse clinical outcomes in aspirin-treated patients presenting for cardiac catheterization // Circulation.— 2009.— Vol. 120 (25).— P. 2586—2596.
13. Goodman T., Ferro A., Sharma P. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review // Br.J. Clin. Pharmacol.— 2008,— Vol. 66 (2).— P. 222—232.
14. Gurbel P.A., Myat A., Kubica J., Tantry U.S. State of the art: Oral antiplatelet therapy // JRSM Cardiovasc. Dis.— 2016.— Vol. 5, 2048004016652514, doi: 10.1177/2048004016652514.
15. Johnson J.A., Cavallari L.H. Pharmacogenetics and cardiovascular disease — implications for personalized medicine // Pharmacol. Rev— 2013.— Vol. 65 (3).— P. 987—1009.
16. Krasopoulos G., Brister S.J., Beattie W.S. et al. Aspirin resistance and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J— Vol. 10.— P. 1136.
17. LordkipanidzeM., So D., Tanguay J.F. Platelet function testing as a biomarker for efficacy of antiplatelet drugs // Biomark. Med — 2016.—Vol. 8.— P. 903—918, doi: 10.2217/bmm-2016—0070.
18. McCarthy J.J., McLeod H.L., Ginsburg G.S. Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities // Sci. Transl. Med.— 2013.— Vol. 5 — P. 184—189.
19. Naimo Ph.S., McGiffinD., Konstantinov I.E. Aspirin resistance in the era of personalized medicine: Should we not take it personally? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.— 2015.— Vol. 150.— P. e99—100, doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.09.049.
20. Siller-Matula M., Trenk D., Schrur K. et al. How to improve the concept of individualised antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors — is an algorithm the answer? // Thrombosis and Haemostasis,—2015.—Vol. 113/1 (Jan).—P. 1—220.— http://dx.doi.org/10.1160ДН14-03-0238.
21. Spence J.D. Rational Medical Therapy Is the Key to Effective Cardiovascular Disease Prevention // Can. J. Cardiol.— 2017.— Vol. 33 (5).— P. 626—634. doi: 10.1016/j.cjca.2017.01.003.
22. Tahir U., Yeh R.W. Duration of dual antiplatelet therapy (DAPT): a call for personalized medicine // J. Thorac. Dis. — -2016.— Vol. 10.—P. E1226—E1229.
23. Zhang J.H., Wang J., Tang X.F. et al. Effect of platelet receptor gene polymorphisms on outcomes in ST-elevation myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention // Platelets.—2015,—Vol. 19.—P. 1—5.

О.М. Біловол[1], О.Е. Запровальна[2]
[1]Харківський національний медичний університет
[2]ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України », Харків

Персоніфікований підхід до антитромбоцитарної терапії при ішемічній хворобі серця

Мета роботи — **розробка** концепції прогнозування ризику тромботичних і геморагічних ускладнень для вибору оптимально ефективної і безпечної схеми антитромбоцитарної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) на підставі вивчення клінічних, метаболічних і фармакогенетичних особливостей реалізації ефекту антиагрегантів.

Матеріали та методи. Обстежено 382 пацієнти зі стабільними формами ІХС, які перебувають на тривалій (12—60 міс) антитромбоцитарній терапії із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти. Методи дослідження: антропометрія, біоелектрична імпедансометрія, визначення клубочкової фільтрації нирок, дослідження ендотеліальної функції, морфологічних і агрегаційних характеристик тромбоцитів, визначення показників вуглеводного обміну та ліпідного спектра крові, визначення автоімунних показників і показників оксидативного стресу, визначення генетичного поліморфізму генів циклооксигенази-1 і глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів (ГП Ilia, GPI, TBXA2R-924T). Вплив досліджуваних факторів на перебіг ІХС оцінювався за допомогою покрокового **регресійного** аналізу по їх взаємозв'язку з розвитком несприятливих серцево-судинних подій (НССП).

Результати та обговорення. Результати проведеного аналізу показали, що розвиток НССП було вірогідно пов'язаний із наявністю гострої серцево-судинної події в анамнезі, наявністю цукрового діабету 2 типу, підвищеним індексом маси тіла (> 30), віком старше 65 років, підвищеною агрегаційною активністю і наявністю мінорного алеля гена тромбоцитарного рецептора тромбоксану RTxA2.

Висновки. На підставі дослідження клініко-анамнестичних, метаболічних, фармакогенетичних факторів і активності тромбоцитарного гемостазу виділені критерії несприятливого перебігу ІХС і запропонований персоніфікований підхід до призначення антитромбоцитарної терапії.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, антитромбоцитарна терапія, персоніфікований підхід, ацетилсаліцилова кислота.

O.M. Bilovol', O.Ye. Zaprovalna[2]
[1]Kharkiv National Medical University
[2]SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», **Kharkiv**

The personalized antiplatelet therapy in patients with stable ischemic heart disease

Objective — to develop a concept for predicting the risk of thrombotic and hemorrhagic complications for selecting the optimal and effective antiplatelet therapy regimen for ischemic heart disease (IHD) based on the study of clinical, metabolic and pharmacogenetic peculiarities of the antiplatelet agents' effects.

Materials and **methods.** Examinations involved 382 patients with stable forms of ischemic heart disease who were on prolonged (12—60 months) antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid. Methods of research included anthropometry, **bioelectrical** impedance measurement, study of the endothelial function, morphological and aggregation characteristics of **platelets,** determination of carbohydrate metabolism and lipid profile, determination of autoimmune indices and indicators of oxidative stress Determination of genetic polymorphism of cyclooxygenasel genes and glycoprotein receptors of platelets (GP Ilia, GPI, TBXA2R-924T). The effects of the studied factors on the course of IHD were assessed using the stepwise regression analysis on their relationship with the development of adverse cardiovascular events (ACVE).

Results and discussion. The results of the analysis showed that the development of ACVE was significantly associated with the acute cardiovascular event in anamnesis, the diabetes mellitus, with an increased body mass index (> 30), with age over 65, with an increased aggregation activity and the presence of a minor allele of the platelet thromboxane receptor's gene RTxA2.

Conclusions. Based on the study of clinical and anamnestic, metabolic, pharmacogenetic factors and activity of platelet hemostasis, the criteria for unfavorable course of IHD were identified and a personified approach to the appointment of antiplatelet therapy was proposed.

Key words: ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, personalized antiplatelet therapy.