



Оценка эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: современные подходы и перспективы

Анисимова А. С.^{1,2}, Васильева Е. Ю.^{1,2}

Обзор посвящен современным методам оценки эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов у пациентов с ишемической болезнью сердца, приведенные литературные и собственные данные. Существующих в настоящее время генетических и функциональных тестов недостаточно для достоверной диагностики резистентности к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов, что может быть обусловлено рядом сопутствующих факторов, в т.ч. сопутствующим воспалительным процессом. Исследование уровня провоспалительных маркеров может быть использовано для формирования новых подходов к оценке риска тромботических событий на фоне терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, резистентность, воспаление.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта АНО "Московский центр информационных технологий в здравоохранении" по приглашению № 0303-17/23 от 28.04.2023.

¹ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского ДЗМ, Москва, Россия.

Анисимова А. С.* — аспирант кардиологии Лечебного факультета; врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с острым ин-

фарктом миокарда, ORCID: 0000-0002-1215-132X, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии Лечебного факультета; президент, ORCID: 0000-0003-4111-0874.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anisimovaalexandra5@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HPR — high platelet reactivity, IL — интерлейкин, LoF — loss of function, VASP — vasodilator-stimulated phosphoprotein.

Рукопись получена 15.05.2025

Рецензия получена 18.06.2025

Принята к публикации 25.06.2025



Для цитирования: Анисимова А. С., Васильева Е. Ю. Оценка эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: современные подходы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(6):6426. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6426. EDN: FBDVCN

Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers: current approaches and prospects

Anisimova A. S.^{1,2}, Vasilyeva E. Yu.^{1,2}

The review is devoted to current methods for evaluating the efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers in patients with coronary artery disease. Literature and original data are presented. Currently existing genetic and functional tests are insufficient for reliable diagnosis of resistance to P2Y₁₂ receptor blockers, which may be due to a number of concomitant factors, including inflammatory process. Proinflammatory markers can be studied to develop novel approaches to assessing the risk of thrombotic events during P2Y₁₂ receptor blocker therapy.

Keywords: antiplatelet therapy, P2Y₁₂ receptor blockers, resistance, inflammation.

Relationships and Activities. The work was supported by a grant from the Moscow Center for Information Technologies in Healthcare under agreement № 0303-17/23 dated April 28, 2023.

В основе профилактики и лечения тромботических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) лежит применение дезагрегантной терапии, а именно, препаратов, блокирующих тромбоцитарное звено гемостаза. Существует достаточно широкий ряд различных вариантов антиагрегантной терапии, что позволяет варьировать терапию с учетом риска тромботических и геморрагических осложнений. Однако клинические данные и существующие шкалы не учитывают возможность резистентности к дезагрегантам. Стандартный тест для такой оценки тоже отсутствует.

¹Russian University of Medicine, Moscow; ²DavydovskyCity Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Anisimova A. S.* ORCID: 0000-0002-1215-132X, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0003-4111-0874.

*Corresponding author: anisimovaalexandra5@gmail.com

Received: 15.05.2025 **Revision Received:** 18.06.2025 **Accepted:** 25.06.2025

For citation: Anisimova A. S., Vasilyeva E. Yu. Efficacy of P2Y₁₂ receptor blockers: current approaches and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(6):6426. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6426. EDN: FBDVCN

В настоящем обзоре мы обсудим как существующие основные тесты оценки функции тромбоцитов, так и возможности новых подходов.

Антитромбоцитарная терапия при ИБС: ключевые характеристики препаратов

В соответствии с актуальными российскими и европейскими клиническими рекомендациями пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентам с хроническим коронарным синдромом (ХКС) после чрескожного коронарного вмешатель-

Ключевые моменты

- Существующие в настоящее время подходы к диагностике резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов у больных с ишемической болезнью сердца обладают рядом ограничений, снижающих эффективность их практического применения.
- Иммуноактивация может приводить к снижению эффективности антиагрегантной терапии.
- Необходимы рандомизированные исследования для оценки эффективности уровня воспаления как критерия резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов.

Key messages

- Current approaches to diagnosing resistance to P2Y₁₂ receptor blockers in patients with coronary artery disease have a number of limitations that reduce the effectiveness of their practical use.
- Immune activation can lead to a decrease in the effectiveness of antiplatelet therapy.
- Randomized studies are needed to assess the level of inflammation as a criterion for resistance to P2Y₁₂ receptor blockers.

ства (ЧКВ) должна быть назначена двойная антиагрегантная терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту и один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов [1-5]. Существует несколько вариантов блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: прасугрел, тикагрелор, клопидогрел и кангрелор. Сравнительная характеристика ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов приведена в таблице 1 [4, 6].

Результаты исследований демонстрируют, что современные блокаторы P2Y₁₂-рецепторов имеют разный профиль безопасности и эффективности. Так, в исследовании PLATO (2009) тикагрелор превзошел клопидогрел по снижению комбинированной конечной точки (9,8% vs 11,7%; p<0,001), но увеличивал риск кровотечений (4,5% vs 3,8%; p=0,03) [7]. В исследовании TRITON-TIMI-38 прасугрел показал преимущество перед клопидогрелом в отношении ишемических исходов (отношение рисков (ОР) 0,81; p<0,001), однако, подобно тикагрелору, способствовал повышению риска геморрагических осложнений (ОР 1,32; p=0,05) [8]. В исследовании ISAR-REACT-5 прасугрел также оказался эффективнее тикагрелора в отношении снижения частоты комбинированной первичной конечной точки (ОР 1,36; p=0,006), при этом его прием не был ассоциирован с увеличением частоты геморрагических осложнений (p=0,46) [9]. Результаты исследований в т.ч. демонстрируют, что ни один из

блокаторов P2Y₁₂-рецепторов не позволяет полностью исключить риск тромботических осложнений. Выбор конкретного вида блокатора P2Y₁₂-рецепторов зависит от особенностей клинической ситуации и основывается на соотношении ишемического и геморрагического рисков, однако этот подход не учитывает потенциальную возможность резистентности к выбранному антиагрегантному препарату. В связи с этим длительное время продолжают попытки применить с целью ранней диагностики повышенного тромботического риска лабораторные методы исследования гемостаза.

Резистентность к блокаторам P2Y₁₂ — генетический подход

Один из подходов к выявлению неэффективности антиагрегантов основан на оценке генетических факторов. Клопидогрел является пролекарством, требующим двухэтапного окисления в системе цитохрома CYP2C19 для образования активного метаболита, который необратимо связывается с P2Y₁₂-рецептором [10]. Фермент CYP2C19 участвует в обоих этапах биотрансформации клопидогрела. Гены, кодирующие этот фермент, обладают высокой степенью разнообразия: некоторые аллели ассоциированы со сниженной (loss of function, LoF), а другие — с повышенной (gain of function, GoF) активностью фермента [11]. Аллель CYP2C19 *1* соответствует нормальной функции фермента и считается "диким типом" [12]. Наиболее распространенными LoF-аллелями являются CYP2C19 *2* и CYP2C19 *3* [11]. Носители LoF-аллелей характеризуются сни-

Таблица 1

Сравнительная характеристика блокаторов P2Y₁₂-рецепторов

Параметры	Прасугрел	Тикагрелор	Клопидогрел	Кангрелор
Ингибирование рецептора P2Y ₁₂	необратимо	обратимо	необратимо	обратимо
Путь введения	перорально	перорально	перорально	внутривенно
Пролекарство	да	нет	да	нет
Время наступления эффекта	0,5-4 ч	0,5-2 ч	2-6 ч	30-60 мин
Срок отмены перед оперативным вмешательством	7 дней	3 дней	5 дней	-

женной степенью генерации активного метаболита клопидогрела, меньшей степенью подавления тромбоцитарной активности на фоне приема клопидогрела и более высоким риском тромботических осложнений после ЧКВ [13]. При этом наличие двух LoF-аллелей ассоциировано с наибольшим риском [14].

Несмотря на существование множества вариантных аллелей, в литературе доминирует мнение, что стандартные фармакогенетические панели должны включать два наиболее распространенных LoF-аллеля (*CYP2C19* *2* и *3*), тогда как другие аллели встречаются редко, недостаточно изучены или их клиническая значимость не ясна [15]. Интересно, что несмотря на повышенную частоту LoF-аллелей, у восточноазиатских пациентов наблюдается более низкая частота ишемических событий и более высокий риск кровотечений при терапии клопидогрелом ("восточноазиатский парадокс") [16]. Механизмы формирования подобного парадокса на настоящее время не ясны.

Использование генетических тестов для подбора дезагрегантной терапии остается предметом дискуссий. Исследование TAILOR-PCI, включавшее в себя как пациентов с ОКС, так и с ХКС и проведенным ЧКВ, не выявило статистически значимых преимуществ при подборе антиагрегантной терапии на основании выявления носителей LoF-аллелей (*CYP2C19* аллелей *2/3*) [17]. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейших исследований для уточнения роли фармакогенетики в клинической практике.

Убедительных данных о том, что клиническая эффективность тикагрелора и прасугрела определяется известными генетическими полиморфизмами, в настоящее время нет. В исследовании Varenhorst C, et al., включавшем пациентов с ОКС, концентрация тикагрелора и его метаболита ARC варьировала среди разных вариантов аллелей 3 генов: *LCO1B1*, *UGT2B7* и *CYP3A4* [18]. Тем не менее статистически значимых различий по уровню эффективности и безопасности тикагрелора при разных мутациях данных генов получено не было. Аналогичный результат был получен и для прасугрела: при проведении дальнейшего анализа исследования TRITON-TIMI-38 наличие мутаций в гене *CYP2C19* не влияло на клиническую эффективность препарата [19].

Резистентность к блокаторам P2Y₁₂ — функциональный подход

Другой подход к оценке эффективности антиагрегантов — исследование функциональной активности тромбоцитов. Одним из первых функциональных тестов, оценивающих функциональную активность тромбоцитов, является VASP-тест. VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein) представляет собой белок, участвующий во внутриклеточной передаче сигнала от P2Y₁₂-рецепторов. При активации данных рецепторов происходит дефосфорилирование белка VASP, который в дефосфорилированной форме способствует активации

GPIIb/IIIa [20]. VASP-тест включает в себя оценку соотношения фосфорилированной и дефосфорилированной частей общей внутриклеточной концентрации VASP методом проточной цитометрии. Данных, подтверждающих преимущество коррекции антиагрегантной терапии, на основании результатов VASP-теста, в настоящее время недостаточно [21, 22]. Кроме того, методика проточной цитометрии обладает существенными ограничениями для рутинного применения: потребность в наличии дорогостоящего оборудования и обученного персонала не предполагает широкое использование данной методики в современной клинической практике.

Другой метод исследования функциональной активности тромбоцитов — тромбоэластометрия, в частности в режиме Platelet mapping. Принцип метода заключается в следующем: цельную венозную кровь помещают в специальную кювету, в которую погружен вращающийся стержень. После добавления раствора кальция (в режиме Platelet mapping также возможно добавление специфического активатора) вокруг стержня формируется сгусток, затрудняющий вращательные движения. Размер и плотность сгустка влияют на параметры вращения, что конвертируется в числовые значения и выводится на экране в виде графического изображения. Данный метод исследовался в рамках оценки эффективности антиагрегантных препаратов, но не имеет широкого применения [23, 24]. В исследовании, проведенном в нашей клинике, исследовалась связь между кровотоком по инфаркт-связанной артерии и состоянием различных звеньев гемостаза у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) [25]. Было установлено, что кровоток по артерии TIMI I-0 ассоциирован с более ранним началом времени свертывания крови (СТ), большим размером сгустка (A20, A30) и его большей плотностью (MCF) по данным тромбоэластометрии ROTEM, на основании чего была разработана прогностическая модель, позволяющая оценить степень сохранности кровотока у пациентов с ОИМ до проведения коронарографии. В другом исследовании было выявлено, что размер тромба (A10) оказался больше в группе пациентов с ОИМ по сравнению с контрольной группой. При этом при сравнении подгрупп размер сгустка (A20) и его плотность (MCF) были выше у пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST по сравнению с пациентами с ОИМ с подъемом сегмента ST [26].

Особенность тромбоэластометрии, в т.ч. в режиме Platelet mapping, заключается в том, что в ходе теста проводится анализ общих характеристик образующегося сгустка, что не позволяет в достаточной степени селективно оценить тромбоцитарное звено и эффективность препаратов с антиагрегантной активностью.

Следующий метод оценки эффективности блокаторов P2Y₁₂-рецепторов направлен на исследование активности агрегации тромбоцитов. Первой методикой, разработанной с данной целью, была оптическая агре-

гометрия. При проведении оптической агрегометрии в прозрачный цилиндр помещают заранее подготовленную богатую тромбоцитами плазму, куда в дальнейшем добавляют специфический активатор тромбоцитарных рецепторов и металлическую мешалку. При сохранении активности данных рецепторов тромбоциты активируются, формируют агрегаты и оседают на дно, повышая тем самым светопропускную способность плазмы. Степень светопропускания плазмы преобразуется в численные показатели, отражающие степень активации тромбоцитов. Недостатками этого метода были трудоемкость, длительность и потребность в предварительном получении богатой тромбоцитами плазмы, что требовало дополнительной аппаратуры и подготовленного персонала. В связи с этим был разработан более автоматизированный метод оптической агрегометрии — VerifyNow. Методика VerifyNow также основана на измерении светопропускания, однако для исследования применяют цельную венозную кровь. Образец крови помещают в кювету, содержащую металлические частицы, покрытые фибриногеном. При добавлении специфического агониста тромбоциты прикрепляются к поверхности металлических частиц, создавая крупные агрегаты, оседающие на дно кюветы, что повышает светопропускную способность крови. В исследовании ARMYDA-PRO, опубликованном в 2007г, оценивалось прогностическая роль агрегометрии (VerifyNow) у пациентов с ИБС перед ЧКВ после приема нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг. Пациенты с высоким остаточным уровнем реактивности тромбоцитов (high platelet reactivity, HPR) (>70% при индукции 10 мкмоль аденозинфосфата) были отнесены к группе резистентных к клопидогрелу (n=34). Результаты показали, что в группе пациентов с HPR частота комбинированной первичной конечной точки через 30 дней наблюдения (20% vs 3%; p=0,034) была значимо выше. Результаты многофакторного регрессионного анализа подтвердили, что HPR на фоне приема клопидогрела является предиктором перипроцедурных осложнений (отношение шансов: 6,1; 95% доверительный интервал: 1,1-18,3; p=0,033) [27].

Подбор антиагрегантной терапии при помощи функциональных тестов уже длительное время является актуальным вопросом современной кардиологии. Рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение данного вопроса, не продемонстрировали положительных результатов: в исследованиях GRAVITAS и TRIGGER-PCI эскалация терапии под контролем агрегометрии VerifyNow не способствовала значимому снижению частоты крупных сердечно-сосудистых событий [28, 29]. В 2012г было проведено исследование ARCTIC, в которое вошли 2440 пациентов с ИБС и запланированным ЧКВ [30]. Перед проведением ЧКВ всем пациентам была дана нагрузочная доза антиагреганта (клопидогрела или прасугрела), после чего пациенты были рандомизиро-

ваны на 2 группы: группы мониторинга и контроля. В группе мониторинга до ЧКВ пациентам была выполнена агрегометрия. При выявлении высокой функциональной активности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии (HPR) пациентам либо назначалась дополнительная нагрузочная доза клопидогрела, либо проводилась инфузия ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов, либо выполнялась смена терапии на прасугрел при изначальном приеме клопидогрела. На 14-30 сут. после ЧКВ пациентам повторно была проведена агрегометрия и коррекция терапии. При сравнении клинических исходов было выявлено, что статистически значимой разницы по частоте ишемических (ОР 1,13; p=0,1) и геморрагических (ОР 0,7; 95% доверительный интервал: 0,47-1,14) событий в двух группах не было. Однако исследование ARCTIC не включало пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, а тяжесть состояния включенных пациентов в целом не отражала целевую группу пациентов, требующих подбора антиагрегантной терапии. В 2016г было проведено исследование ANTARCTIC, в которое были включены пациенты с различными вариантами ОКС возраста 75 лет и старше. Пациентам экспериментальной группы также проводился подбор антиагрегантной терапии в соответствии с результатами агрегометрии VerifyNow. По результатам исследования статистически значимых различий по частоте первичной конечной точки в группе подбора терапии и группе контроля выявлено не было (ОР 1,003; p=0,98), однако следует отметить, что по частоте геморрагических осложнений группы также не различались [31].

Следующей методикой, разработанной для исследования активности агрегации тромбоцитов, стала импедансная агрегометрия Multiplate. В цельную венозную кровь погружают пару электродов, между которыми существует электрическое сопротивление. При добавлении активатора тромбоциты оседают на поверхности электродов, вследствие чего сопротивление между ними возрастает. Динамика активности агрегации тромбоцитов отображена в виде кривой на экране, а степень функциональной активности тромбоцитов соответствует площади под ее кривой. Методика Multiplate также исследовалась как инструмент подбора антиагрегантной терапии. В исследовании TROPICAL-ACS были включены пациенты с ОИМ с и без подъема сегмента ST [32]. Всем пациентам было проведено ЧКВ и назначен прасугрел. В дальнейшем пациенты были рандомизированы на 2 группы: контрольная группа продолжала прием прасугрела на протяжении всего времени наблюдения, а в экспериментальной группе на 14 сут. от проведения ЧКВ пациенты были переведены на терапию клопидогрелом с дальнейшим проведением исследования функциональной активности тромбоцитов по методике Multiplate. Части пациентов, у которых на фоне терапии клопидогрелом была зарегистрирована

Таблица 2

Сравнительная характеристика функциональных методов диагностики резистентности к дезагрегантам

Название теста	Методика	Преимущества	Недостатки
VASP-тест	Проточная цитофлуориметрия	Исследуется цельная кровь Малый объем образца Образцы могут быть транспортированы в другую лабораторию	Сложная пробоподготовка Потребность в дорогостоящем оборудовании и подготовленном персонале
LTA	Оптическая агрегометрия	Широкая панель индукторов	Большой объем образца Зависимость от количества тромбоцитов в крови Сложная пробоподготовка Центрифугирование может оказывать влияние на активность тромбоцитов Времязатратно
Multiplate	Импедансная агрегометрия	Исследуется цельная крови Небольшой объем образца Простота проведения теста Высокая скорость получения результата Широкий спектр индукторов	Зависит от количества тромбоцитов
VerifyNow	Оптическая агрегометрия	Исследуется цельная кровь Простота проведения теста Высокая скорость получения результата	Зависит от гематокрита и количества тромбоцитов Высокая стоимость
ТЭМ в режиме Platelet mapping	Тромбоэластометрия	Исследуется цельная кровь	Общая оценка свертывания сгустка

Сокращения: ТЭМ — тромбоэластометрия, LTA — light transmission aggregometry.

высокая функциональная активность тромбоцитов, была возвращена терапия прасугрелом. Исследование показало, что контролируемая деэскалация антиагрегантной терапии не уступает терапии прасугрелом по частоте первичной конечной точки (3% vs 3%; Pnon-inferiority=0,0115). Частота геморрагических осложнений между группами также не различалась.

Ни европейские, ни российские клинические рекомендации по ОКС и ХКС не включают четких инструкций по применению тестов оценки эффективности терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов [1-5]. В 2024г был опубликован Консенсус, посвященный диагностике резистентности к антиагрегантам у пациентов с разными формами ИБС после ЧКВ. Согласно данному Консенсусу, проведение исследования генетического или функционального исследования активности тромбоцитов у пациентов с ХКС рекомендовано при повышенном тромботическом риске. У пациентов с ОКС проведение исследований рекомендовано, напротив, при отсутствии повышенного тромботического и геморрагического рисков [15].

Таким образом, в настоящее время существует несколько разных подходов для диагностики резистентности к терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов (сравнительная характеристика методик приведена в таблице 2). Однако результаты клинических исследований не демонстрируют значимого преимущества от использования данных методик, а тромботические события регистрируются как в контрольной, так и в экспериментальной группах, в т.ч. у пациентов без генетических маркеров повышенного ишемического риска и при подавленной агрегации тромбо-

цитов. Полученные данные свидетельствуют о том, что ни один из тестов не обладает достаточной прогностической значимостью для полноценной диагностики повышенного риска тромботических осложнений на фоне терапии блокаторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Альтернативные механизмы, определяющие резистентность к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов

Возникает естественный вопрос, почему исследования по контролируемой антиагрегантной терапии не продемонстрировали ожидаемого результата?

Одна из основных причин: для тромбоцитов условия *in vitro* резко отличаются от условий *in vivo*. Показано, что активность тромбоцитов динамично меняется при попадании во внешнюю среду, что может сказываться на результатах функциональных тестов [33]. Кроме того, на функциональную активность тромбоцитов может влиять широкий ряд факторов, среди которых гипергликемия, механическое воздействие и лекарственные взаимодействия [34-36]. Перечисленные факторы не могут быть учтены при проведении теста *in vitro*.

Другая причина — направленность теста на стимуляцию одного рецептора. На поверхности тромбоцитов существует большое количество различных рецепторов, взаимодействующих не только с компонентами системы гемостаза, но и с компонентами других систем, например, иммунной. Агрегометрия с добавлением активатора позволяет оценить эффективность блокады конкретного рецептора, но не отражает особенностей альтернативных путей активации тромбоцитов.

Таким образом, образуется потребность в разработке дополнительных методов оценки тромботического риска.

Воспаление как фактор резистентности к блокаторам P2Y₁₂-рецепторов

В литературе давно описано, что иммунная система и система гемостаза, в частности, тромбоцитарное звено, взаимодействуют друг с другом в широком диапазоне процессов. Так, например, известно, что тромбоциты содержат на своей поверхности рецепторы к медиаторам воспаления — интерлейкинам (IL-1, IL-6, IL-8), взаимодействие с которыми способствует активации тромбоцитов [37]. Тромбоциты также содержат на поверхности рецепторы к хемокинам CXCR4, CCR3 и CCR4, активация которых стимулирует их миграцию в очаг воспаления и высвобождению содержимого плотных гранул [38, 39]. Тромбоциты содержат на своей поверхности и многие типы Toll-like рецепторов, основная функция которых заключается в распознавании молекулярных структур патогенов, а также рецепторы C3aR и C5aR, обуславливающие взаимодействие тромбоцитов с системой комплемента [40-43]. Тромбоциты также обладают способностью к антиген-презентированию и секреции ряда провоспалительных цитокинов, среди которых описанный ранее IL-1, sP-selectin, регулирующий рекрутинг клеток в очаг воспаления, sCD40L, регулирующий множество провоспалительных процессов, в т.ч. активацию В-лимфоцитов, и хемокины CXCL4, CCL5, CXCL12 и CXCL16 [44, 45]. По результатам проведенного нами исследования повышенное содержание в тромбоцитах таких белков, как α -1-кислый гликопротеин, β -2-микроглобулин, β -цепь С8 компонента системы комплемента, белок S100A9 и кислый секреторируемый белок, богатый цистеином, может являться предиктором внегоспитальных тромботических осложнений на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ОИМ (данные готовятся к печати). Все перечисленные белки участвуют в регуляции воспалительного процесса: α -1-кислый гликопротеин представляет собой острофазовый белок [46], β -2-микроглобулин — компонент главного комп-

лекса гистосовместимости-1, опосредующий взаимодействие с Т-лимфоцитами [47], β -цепь С8 компонента системы комплемента участвует в формировании мембраноатакующего комплекса на поверхности бактериальной стенки [48], белок S100A9 регулирует экспрессию некоторых цитокинов и активность инфламмосомы NLRP3 [49], а кислый секреторируемый белок, богатый цистеином, стимулирует поляризацию макрофагов [50].

В литературе описано понятие остаточного воспалительного риска (residual inflammatory risk, RIR), что соответствует персистирующему воспалительному процессу у пациентов, перенесших ОИМ [51]. Описано, что противовоспалительные препараты у пациентов с перенесенным ОИМ на фоне остаточного воспалительного риска могут положительно влиять на прогноз [52]. Кроме того, препараты, обладающие противовоспалительными функциями, могут способствовать преодолению резистентности к дезагрегантам. Так, нами было показано, что добавление к терапии статинов у пациентов с ОКС позволяет увеличить эффективность терапии дезагрегантами, однако данный эффект наблюдался лишь при повышенном уровне высокочувствительного С-реактивного белка в крови [53].

Заключение

Таким образом, иммуноактивация может приводить к снижению эффективности антиагрегантной терапии. Мы полагаем, что исследование активности воспаления может быть использовано в качестве дополнительного метода оценки эффективности дезагрегантной терапии, в т.ч. блокаторами P2Y₁₂-рецепторов. Тем не менее для применения этого показателя в широкой клинической практике необходимо проведение рандомизированных исследований.

Отношения и деятельность. Работа выполнена при поддержке гранта АНО "Московский центр информационных технологий в здравоохранении" по соглашению № 0303-17/23 от 28.04.2023.

Литература/References

- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* [Internet]. 2024;45(36):3415-537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177.
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
- Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. (In Russ.) Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110. doi:10.15829/1560-4071-2024-6110.
- Barbarash OL, Duplyakov D V, Zateichikov DA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4449. (In Russ.) Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищиков Д.А. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(4):4449. doi:10.15829/1560-4071-2021-4449.
- Averkov OV, Harutyunyan GK, Duplyakov DV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Acute myocardial infarction with ST segment elevation electrocardiogram. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(3):6306. (In Russ.) Аверков О.В., Арутюнян Г.К., Дупляков Д.В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(3):6306. doi:10.15829/1560-4071-2025-6306.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Oxford University Press; 2021. p. 1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-57. doi:10.1056/NEJMoa0904327.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001-15. doi:10.1056/NEJMoa0706482.
- Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1524-34. doi:10.1056/NEJMoa1908973.
- Jiang X-L, Samant S, Lesko LJ, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):147-66. doi:10.1007/s40262-014-0230-6.

11. Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(2):328-32. doi:10.1038/clpt.2013.105.
12. Wedlund PJ, Wedlund PJ. The CYP2C19 Enzyme Polymorphism. *Pharmacology.* 2000; 61(3): 174-83. doi:10.1159/000028398.
13. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(4):354-62. doi:10.1056/NEJMoa0809171.
14. Gurbel PA, Shuldiner AR, Bliden KP, et al. The relation between CYP2C19 genotype and phenotype in stented patients on maintenance dual antiplatelet therapy. *Am Heart J.* 2011;161(3):598-604. doi:10.1016/j.ahj.2010.12.011.
15. Luis J, Michael C, hD P, et al. International Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2024; 7(22):2639-63. doi:10.1016/j.jcin.2024.08.027.
16. Jeong YH. "East Asian Paradox": Challenge for the current antiplatelet strategy of "one-guideline-fits-all races" in acute coronary syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(5). doi:10.1007/s11886-014-0485-4.
17. Pereira NL, Farkouh ME, So D, et al. Effect of Genotype-Guided Oral P2Y12 Inhibitor Selection vs Conventional Clopidogrel Therapy on Ischemic Outcomes after Percutaneous Coronary Intervention: The TAILOR-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA — Journal of the American Medical Association.* 2020;324(8):761-71. doi:10.1001/jama.2020.12443.
18. Varenhorst C, Eriksson N, Johansson , et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2015;36(29):1901-12. doi:10.1093/eurheartj/ehv116.
19. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, et al. Prasugrel vs. clopidogrel for cytochrome P450 2C19 ge-notyped subgroups: integration of the TRITON TIMI 38 trial data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2010;8(8):1678-84. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03923.x.
20. Waksman R, Gurbel PA, Gaglia MA, et al. 8 Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein (VASP) Assay. 2014. doi:10.1160/TH11-09-0623.
21. Barragan P, Bouvier J, Roquebert P, et al. Resistance to thienopyridines: Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2003;59(3):295-302. doi:10.1002/ccd.10497.
22. Bonello L, Paganelli F, Arpin Borner M, et al. Vasodilator stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007;5(8):1630-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02609.x.
23. Liu XF, Cao J, Fan L, et al. Prevalence of and risk factors for aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2013;10(1):21-7. doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.005.
24. Xu L, Wang LF, Yang XC, et al. Platelet function monitoring guided antiplatelet therapy in patients receiving high-risk coronary interventions. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(19):3364-70. doi:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20141604.
25. Dukhin OA, Kalinskaya AI, Rusakovich GI, et al. The state of platelet and plasma hemostasis as a predictor of coronary blood flow in patients with acute myocardial infarction. *Kardiologia.* 2022;62(7):31-7. (In Russ.) Духин О.А., Калининская А.И., Русакович Г.И. и др. Состояние тромбоцитарного и плазменного гемостаза как предиктор состояния коронарного кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология.* 2022;62(7):31-7. doi:10.18087/cardio.2022.7.n2143.
26. Kalinskaya AI, Savvinova PP, Vasilieva EY, et al. The specifics of clotting and endogenic fibrinolysis in acute coronary syndrome patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(9):12-6. (In Russ.) Калининская А.И., Саввинова П.П., Васильева Е.Ю. и др. Особенности тромбообразования и эндогенного фибринолиза у пациентов с острым коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(9):12-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-9-12-16.
27. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, et al. Point-of-Care Measurement of Clopidogrel Responsiveness Predicts Clinical Outcome in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(14):1128-33. doi:10.1016/j.jacc.2008.06.038.
28. Price MJ. Standard- vs High-Dose Clopidogrel Based on Platelet Function Testing After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA.* 2011;305(11):1097. doi:10.1001/jama.2011.290.
29. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(24):2159-64. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.026.
30. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(22):2100-9. doi:10.1056/NEJMoa1209979.
31. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, 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. *The Lancet.* 2016;388(10055):2015-22. doi:10.1016/S0140-6736(16)31323-X.
32. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *The Lancet.* 2017;390(10104):1747-57. doi:10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
33. Vasilieva EJ, Orlov VN, Barkagan ZS. Shape and spreading of platelets from the blood of patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 1984;52(2):201-4.
34. Maxwell MJ, Westein E, Nesbitt WS, et al. Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation. *Blood.* 2007;109(2):566-76. doi:10.1182/blood-2006-07-028282.
35. Kashiwagi H, Yuhki K, Imamichi Y, et al. Cigarette Smoke Extract Inhibits Platelet Aggregation by Suppressing Cyclooxygenase Activity. *TH Open.* 2017;01(02):e122-e129. doi:10.1055/s-0037-1607979.
36. Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets.* 2006;17(8):577-85. doi:10.1080/09537100600760814.
37. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep.* 2016;6:32188. doi:10.1038/srep32188.
38. Clemetson KJ, Clemetson JM, Proudfoot AEI, et al. Functional expression of CCR1, CCR3, CCR4, and CXCR4 chemokine receptors on human platelets. 2000;96(13):4046-54.
39. Brown GT, Narayanan P, Li W, et al. Lipopolysaccharide Stimulates Platelets through an IL-1 β Autocrine Loop. *The Journal of Immunology.* 2013;191(10):5196-203. doi:10.4049/jimmunol.1300354.
40. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, et al. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev.* W. B. Saunders; 2020. p. 209-20. doi:10.1016/j.tmr.2020.09.005.
41. Aslam R, Speck ER, Kim M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-production in vivo. 2006;107(2):637-41. doi:10.1182/blood-2005-06-2202.
42. Hally K, Fauteux-Daniel S, Hamzeh-Cognasse H, et al. Revisiting platelets and toll-like receptors (TLRS): At the interface of vascular immunity and thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):1-28. doi:10.3390/ijms21176150.
43. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a AND C3a des-arg. *J Exp Med.* 1983;158(2):603-15. doi:10.1084/jem.158.2.603.
44. Chapman LM, Aggrey AA, Field DJ, et al. Platelets Present Antigen in the Context of MHC Class I. *The Journal of Immunology.* 2012;189(2):916-23. doi:10.4049/jimmunol.1200580.
45. Bakogiannis C, Sachse M, Stamatielopoulou K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis. *Cytokine.* 2019;122. doi:10.1016/j.cyto.2017.09.013.
46. Cecilian F, Lecchi C. The Immune Functions of α -Acid-Glycoprotein. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(6):505-24. doi:10.2174/1389203720666190405101138.
47. Glas R, Ohlén C, Höglund P, et al. The CD8+ T cell repertoire in beta 2-microglobulin-deficient mice is biased towards reactivity against self-major histocompatibility class I. *J Exp Med.* 1994;179(2):661-72. doi:10.1084/jem.179.2.661.
48. Bubeck D, Roversi P, Donev R, et al. Structure of human complement C8, a precursor to membrane attack. *J Mol Biol.* 2011;405(2):325-30. doi:10.1016/j.jmb.2010.10.031.
49. Simard JC, Cesaro A, Chapeton-Montes J, et al. S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- κ B(1). *PLoS One.* 2013;8(8). doi:10.1371/journal.pone.0072138.
50. Ryu S, Sidorov S, Ravussin E, et al. The matricellular protein SPARC induces inflammatory interferon-response in macrophages during aging. *Immunity.* 2022;55(9):1609-26.e7. doi:10.1016/j.immuni.2022.07.007.
51. Matter MA, Paneni F, Libby P, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *Eur Heart J. Oxford University Press;* 2024. p. 89-103. doi:10.1093/eurheartj/ehad486.
52. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(12):1119-31. doi:10.1056/NEJMoa1707914.
53. Vasilieva E, Kasyanova O, Shpektor A. The antiplatelet effect of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome depends on the hs-CRP level. *Acute Cardiac Care.* 2008; 10(3):181-4. doi:10.1080/17482940802064970.