

ლელა კოპალეიშვილი

კლინიკური გამოსავალი და ცხოვრების ხარისხი პაციენტებში
მწვავე კორონარული სინდრომით- ტიკაგრელორის და
კლოპიდოგრელის შედარებითი ეფექტურობის და უსაფრთხოების
განსაზღვრა

დისერტაცია

წარმოდგენილია მედიცინის დოქტორის
აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები:

მედიცინის დოქტორი- ირინა ჯაში,

მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი-პავლე მაჭავარიანი

თბილისი

2018

სარჩევი

შესავალი

თავი I -----	5
ლიტერატურული მიმოხილვა -----	10
მწვავე კორონარული სინდრომის განსაზღვრება და კლასიფიკაცია-----	10
რისკის სტრატეფიკაცია. -----	16
კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის თანამედროვე მიდგომები.-----	24
ანტიაგრეგანტული თერაპია მწვავე კორონარული სინდრომის დროს -----	26
P2Y12 თრომბოციტული რეცეპტორები -----	27
P2Y12 რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების ფარმაკოგენეტიკური ასპექტები --	29
კლოპიდოგრელი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.-----	30
ტიკაგრელორის მიღების თავისებურებები პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით მკურნალობის კონსერვატული ტაქტიკით.-----	34
ტიკაგრელორი პაციენტებში ინვაზიური მკურნალობის ტაქტიკით. -----	35
ტიკაგრელორი და კორონარული შუნტირების ოპერაცია. -----	35
ანტითრომბოციტული მედიკამენტების სავარაუდო გვერდითი ეფექტების პრევენცია-36	
ანტიაგრეგანტების მიმართ რეზისტენტობა.-----	37
ანტიაგრეგანტების კლინიკური კვლევები.-----	39
სხვა მედიკამენტებთან შეთავსება.-----	42
ტიკაგრელორის გამოყენების შეზღუდვა და გვერდითი მოვლენები.-----	43

ანტიაგრეგანტული მკურნალობის შეფასება.-----	44
ცხოვრების ხარისხის კრიტერიუმები მედიცინაში და კარდიოლოგიაში.-----	45
რისთვის ფასდება ცხოვრების ხარისხი.-----	47
ცხოვრების ხარისხი და ფარმაკოეკონომიური ასპექტები.-----	47
ცხოვრების ხარისხის შეფასება მწვავე კორონარული სინდრომის დროს----	48
თავი 2-----	49
მასალა და კვლევის მეთოდები. -----	49
ინფარქტდამოკიდებული არტერიის ვერიფიცირება. -----	53
სიცოცხლის ხარისხის შეფასების მიზნით გამოყენებულ იქნა მოკლევადიანი (SF)-36 სამედიცინო კითხვარი. -----	56
თავი 3 -----	59
საკუთარი კვლევის შედეგები. -----	59
პაციენტების საბაზისო მახასიათებლები სამკურნალო ჯგუფების შესაბამისად.59	
მკურნალობა ჯგუფების მიხედვით.-----	67
ცხოვრების ხარისხის კითხვარის მიხედვით ფიზიკური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა ანტიაგრეგანტებით პრე- და პოსტ მკურნალობის ფაზებში.-----	69

ფსიქიური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა ანტიაგრეგანტებით პრე- და
პოსტმკურნალობის ფაზებში. ----- 70

ფიზიკური და ფსიქიკური კომპონენტების შედარება კვლევის ორივე ჯგუფში
მკურნალობის შემდეგ. ----- 71

კლოპიდოგრელის და ტიკაგრელორის გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება მწვავე
კორონარული სინდრომით პაციენტებში. ----- 75

ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის უსაფრთხოება მწვავე კორონარული სინდრომით
პაციენტებში. -----76

ჰემორაგიული გართულებების სიხშირე მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში,
ტიკაგრელორის ან კლოპიდოგრელის მკურნალობის ფონზე. --78

თავი 4 -----79

განხილვა ----- 79

დასკვნები ----- 85

პრაქტიკული რეკომენდაციები-----86

კვლევის მიმოხილვა ინგლისურ ენაზე-----87

ლიტერატურა-----100

შესავალი

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) 2011 წლის მონაცემებით გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებს უკავია პირველი ადგილი მოსახლეობის ინვალიდაციის და სიკვდილობის მიზეზებს შორის, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით წელიწადში კვდება 17,3 მილიონი ადამიანი, აქედან გულის იშემიური დაავადებით 7,3 მილიონი ადამიანი, რაც შეადგენს 30%-ს. გულის იშემიური დაავადება და, პირველ რიგში, კორონარული არტერიის მწვავე ოკლუზიას ექნება ერთ-ერთი წამყვანი ადგილი სიკვდილობის მიზეზებს შორის 2030 წლისთვის. (ჯანმო, 2010, Mathers CD, LoncarD, 2006).

ჯანმოს ევროპული განყოფილების მონაცემებით საქართველოში ყოველწლიურად გულის იშემიური დაავადებით კვდება დაახლოებით 6600 პაციენტი, მწვავე კორონარული სინდრომი უვითარდება 25 000 ადამიანს. STEMI -6600 ადამიანს (რომელთა 30-50 % კვდება 1 თვეში), საქართველოში ყოველ 40 წუთში რომელიმე ადამიანს ემართება მიოკარდიუმის ინფარქტი , ხოლო ამ დაავადებით კვდება 1 პაციენტი ყოველ 80 წთ-ში [1,2].

გულის იშემიური დაავადების კლინიკური მანიფესტაცია ყველაზე დრამატულად ვლინდება მწვავე კორონარული სინდრომის დროს.

მწვავე კორონარული სინდრომის პათოგენეზში ძირითად როლს თამაშობს თრომბოციტების აქტივაცია. პრაქტიკული რეკომენდაციებით (გაიდლაინებით) მწვავე კორონარული სინდრომის დროს რეკომენდებულია ორმაგი ანტითრომბული თერაპია, [3-6]. ასპირინით და P2Y12-ინჰიბიტორით, როგორც ინვაზიური (PCI) , ისე კონსერვატიული მკურნალობის ფონზე.

კლოპიდოგრელის ეფექტურობა შეფერხებულია იმის გამო, რომ გააჩნია ნელი და ვარიანტული ტრანსფორმაცია პრომედიკამენტიდან აქტიურ მეტაბოლიტამდე

ახასიათებს თრომბოციტების საშუალო და ვარიაბელური ინჰიბიცია, სისხლდენის და სტენტის თრომბოზის მაღალი რისკი. კლოპიდოგრელთან შედარებით სხვა თიენოპირიდინი (პრომედიკამენტი) პრაზუგრელი უფრო გამოხატულად აინჰიბირებს თრომბოციტებს, შედეგად ნაკლებია მიოკარდიუმის ინფარქტის და სტენტის თრომბოზის რისკი, თუმცა ასოცირებულია დიდი სისხლდენების მომატებულ რისკთან. ტიკაგრელორი - ეს არის ადენოზინ დიფოსფატის რეცეპტორების P2Y12 შექცევადი და პირდაპირი მოქმედების ორალური ანტაგონისტი, რომელიც უზრუნველყოფს უფრო სწრაფ, უფრო დიდ და უფრო თანმიმდევრულ P2Y12 ინჰიბიციას კლოპიდოგრელთან შედარებით. [7-13].

მწვავე კორონარული სინდრომი მიმდინარეობს როგორც ფსიქოპათოლოგიური დარღვევების განვითარებით, ისე ცხოვრების ხარისხის (ცხ) შემცირებით [14].

ცხოვრების ხარისხი - ეს არის კატეგორია, რომელიც მოიცავს ჯანმრთელობის მდგომარეობის და ცხოველმყოფელობის პირობების შეთავსებას, რაც იძლევა საშუალებას მიღწეულ იქნას ფიზიკური, ფსიქიური და სოციალური კეთილდღეობა და თვითრეალიზაცია. ჯანმოს (1999 წ) განმარტებით, ცხოვრების ხარისხი - ეს არის ოპტიმალური მდგომარეობა და ცალკეული ადამიანებისა და მოსახლეობის აღქმა იმისა, თუ როგორ კმაყოფილდება მათი მოთხოვნილებები (ფიზიკური, ემოციური, სოციალური და ა.შ.) და იქმნება თვითრეალიზაციისა და კეთილდღეობის მიღწევის საშუალება. რიგ კვლევაში შესწავლილ იქნა მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტების ფსიქოლოგიური თავისებურებანი ჰემოდინამიკური დარღვევებისა [15-17] და პოსტინფარქტული პერიოდის მიმდინარეობიდან გამომდინარე [18-19]. ცხადია, რომ მკურნალობის მეთოდის შერჩევასას აუცილებელი ყველა იმ ფაქტორის გათვალისწინება, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ მკურნალობის ეფექტურობის ძირითად მაჩვენებლებზე, მათ შორის პაციენტების ცხ-ზე.

ცხოვრების ხარისხზე, როგორც მკურნალობის გამოსავალზე, დიდ კლინიკურ კვლევებში ხშირ შემთხვევაში ყურადღება არ მახვილდებოდა. ეს კვლევები ძირითადად ფოკუსირებული იყო კლინიკურ გამოსავალზე და ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი ნაკლებ ინტერესს იწვევდა.

ამჟამად ჯდცხ-ის (ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის) მიმართ ინტერესი სულ უფრო და უფრო იზრდება და აქცენტი დაავადების ფიზიოლოგიური და ბიოქიმიური მარკერების შეფასებიდან გადადის პაციენტის მიერ თერაპიის ეფექტის შეფასებაზე;

მხედველობაში მისაღებია ასევე მკურნალობის ის უარყოფითი მხარეები, როგორცაა გვერდითი მოვლენები, რომლებმაც, შესაძლოა პაციენტის ცხოვრების ხარისხი კიდევ უფრო გააუარესოს.

ლიტერატურაში იშვიათად გვხვდება ინფორმაცია ანტიაგრეგანტების ცხოვრების ხარისხზე გავლენის შესახებ, არ მოიპოვება ინფორმაცია აღნიშნული მედიკამენტების ზეგავლენაზე ცხოვრების ხარისხის ფსოქოემოციური კომპონენტების მიმართ.

აქედან გამომდინარე, ჩვენი შრომის მიზანს წარმოადგენს:

ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის შედარებითი ეფექტურობის და უსაფრთხოების შესწავლა კლინიკური გამოსავლის და ცხოვრების ხარისხის გათვალისწინებით მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში.

კვლევის ამოცანები:

1. კვლევის დაწყებიდან 12 თვის განმავლობაში შეფასდეს:

ა. კარდიოვასკულური სიკვდილობის, განმეორებითი იშემიური შემთხვევების (რეკურენტული იშემია, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი) რიცხვი ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში და ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიით მკურნალობის 12 თვის თავზე;

ბ. მოხდეს მსუბუქი, საშუალო და ძლიერი სისხლდენის გამოვლენა მკურნალობის დაწყებისას, ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში და ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიით მკურნალობის 12 თვის თავზე.

2. ცხოვრების ხარისხის შესწავლა მკურნალობამდე და 12- თვიანი მკურნალობის შემდეგ Medical Outcomes Study Short -Form (SF)- 36 კითხვარის გამოყენებით.

მეცნიერული სიახლე:

შესწავლილ იქნა ტიკაგრელორის უსაფრთხოება და ეფექტურობა კლოპიდოგრელთან შედარებით პაციენტებთან მწვავე კორონარული სინდრომით (ST სეგმენტის ელევაციის და ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე) ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში და ორმაგი ანტითრომბოციტული მკურნალობის 12 თვის შემდეგ, დადგინდა, რომ ჩვენს პოპულაციაში ორივე მედიკამენტის ეფექტურობა და უსაფრთხოება მსგავსია ამ ჯგუფის პაციენტების მკურნალობისას, მიუხედავად იმისა, მკურნალობის რომელი მეთოდია გამოყენებული, კონსერვატიული თუ ინვაზიური.

შესწავლილ იქნა აგრეთვე ცხოვრების ხარისხი (Medical Outcomes Study Short -Form (SF)- 36 კითხვარის გამოყენებით). აღნიშნული ჯგუფის პაციენტებში ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის მკურნალობის ფონზე, სადაც ტკივილისა და სოციალური აქტივობის

მიხედვით სარწმუნოდ უკეთესი შედეგი მიღებულ იქნა ტიკაგრელორით ნამკურნალებ პაციენტებში.

პრაქტიკული მნიშვნელობა

კარდიოვასკულური მოვლენები და ფსიქოსოციალური მახასითებლები, მათ შორის დეპრესიული სიმპტომები, წარმოადგენენ ცხოვრების ხარისხის პრედიქტორებს მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ.

ცხოვრების ხარისხის და დეპრესიული სიმპტომების რუტინული კლინიკური შეფასება მნიშვნელოვანია მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში, რათა შერჩეულ იქნეს ოპტიმალური მკურნალობა სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად, განსაკუთრებით პაციენტებში დაბალი ქვედა საბაზისო ქულით.

პუბლიკაციები:

დისერტაციის მიხედვით გამოქვეყნებულია 3 სამეცნიერო ნაშრომი.

1 სტატია იმპაქტ ფაქტორის მქონე ჟურნალში (Impact Factor:6.118)

თავი I

ლიტერატურული მიმოხილვა

1.1 მწვავე კორონარული სინდრომის განსაზღვრება და კლასიფიკაცია.

XXI საუკუნე არის რევოლუციური ათეროსკლეროზის და თრომბოზული გართულებების შესწავლის მხრივ. შეიცვალა შეხედულება ათეროსკლეროზული ფოლაქის პათოფიზიოლოგიის მიმართ, რამაც გამოიწვია დიაგნოსტიკის და მკურნალობის მხრივ ცვლილებები პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით.

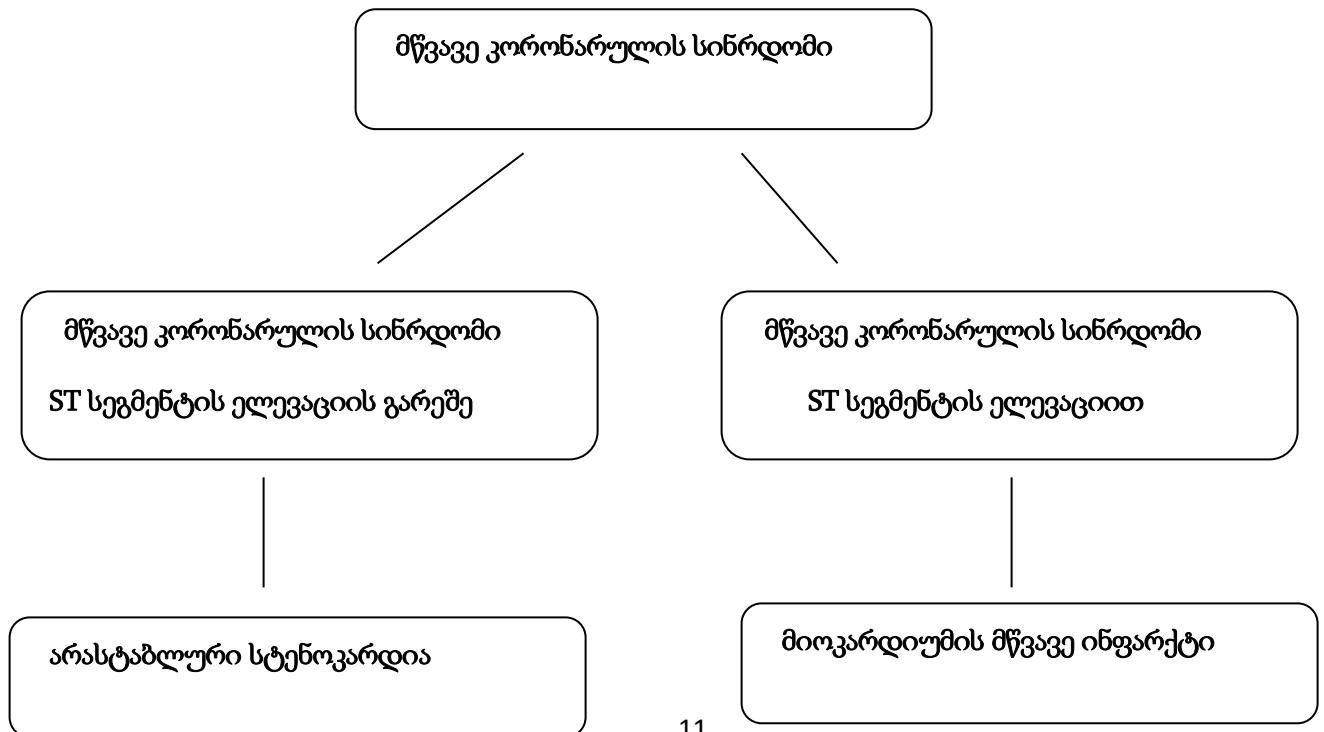
ტერმინი „მწვავე კორონარული სინდრომი“ შემოღებულ იქნა ამერიკელი მკვლევარების R.Gorlin, V. Fuster და J.A. Ambrose -ს მიერ 1986 წელს, მას შემდეგ რაც დადგინდა, რომ არასტაბილურ სტენოკარდიას და მიოკარდიუმის ინფარქტს საერთო სუბსტრატი აქვთ. ძირითადი სამუშაო საერთაშორისო დოკუმენტების თანახმად ტერმინი მწვავე კორონარული სინდრომი არის დროებითი, "სამუშაო" დიაგნოზი, რომელიც მოიცავს ნებისმიერ სიმპტომკომპლექსს, რომელმაც შეიძლება გვაფიქრებინოს დიაგნოზზე-არასტაბილური სტენოკარდია ან მიოკარდიუმის ინფარქტი.

ტერმინს „მწვავე კორონარული სინდრომი“ მიეკუთვნება კლინიკური სიმპტომების ჯგუფი, რომელიც შეესაბამება მიოკარდიუმის მწვავე იშემიას და მოიცავს კლინიკური მდგომარეობების სპექტრს სტაბილური სტენოკარდიიდან მიოკარდიუმის ინფარქტამდე (ST სეგმენტის ელევაციით და ელევაციის გარეშე). არასტაბილური სტენოკარდია და მიოკარდიუმის ინფარქტი (ST-ელევაციის გარეშე) მსგავსი მდგომარეობებია. მათ გააჩნიათ მსგავსი პათოფიზიოლოგიური წარმომავლობა და კლინიკური გამოვლენა, მაგრამ განსხვავდებიან აგრესიულობის ხარისხით. დიაგნოზი მიოკარდიუმის ინფარქტი (ST-ელევაციის გარეშე) ისმება იმ შემთხვევაში, როდესაც იშემიის შედეგად აღინიშნება მიოკარდიუმის დაზიანება, რომლის შედეგად გამოიყოფა მიოკარდიუმის ნეკროზის ბიომარკერები (ტროპონინი T და I, ან CK-MB. არასტაბილური

სტენოკარდიის შემთხვევაში ზემოაღნიშნული ბიომარკერების გამოთავისუფლება სისხლში არ აღინიშნება. არასტაბილური სტენოკარდია მოიცავს სამ კლინიკურ ნიშანს - მოსვენების სტენოკარდია (გრძელდება 20 წუთზე მეტ ხანს), ტკივილის ახალი მანიფესტაცია (ორ თვეზე ნაკლები) და გამოვლენის კრემენდო ტიპი (ინტენსივობის, ხანგრძლივობისა და სიხშირის მატება, ან ამ ფაქტორების ნებისმიერი კომბინაცია). ტერმინი „არასტაბილური სტენოკარდია“ შემოღებულ იქნა 1971 წელს N. Fowler-ის მიერ. სურათი 1.

ყოველ წელს აშშ-ში აღინიშნება 1,6 მილიონი ჰოსპიტალიზაცია მწვავე კორონარული სინდრომის საფუძველზე, აქედან 0,81 მილიონი მიეკუთვნება მიოკარდიუმის ინფარქტს (მი), ხოლო დანარჩენი არასტაბილურ სტენოკარდიას. პაციენტთა 2/3 აღინიშნება მიოკარდიუმის ინფარქტი (ST-ელევაციის გარეშე), ხოლო დანარჩენს მიოკარდიუმის ინფარქტი (ST-ელევაციით).

სურათი 1. მწვავე კორონარული სინდრომის კლინიკური კლასიფიკაცია (ECS/ACC)



მწვავე კორონარული სინდრომის მართვისას უმნიშვნელოვანესია დიაგნოზის სწრაფად დასმა, რაზეც თავის მხრივ დამოკიდებულია მკურნალობის სტრატეგია. მაგალითად ST - სეგმენტის ელევაციით მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს გადაუდებლად უნდა დაიწყოს რეპერფუზიული თერაპია (PCI ან თრომბოლიზისი), არასტაბილური სტენოკარდის და ST - სეგმენტის ელევაციის გარეშე მიმდინარე მიოკარდიუმის ინფარქტის დროს ერთის მხრივ მკურნალობის მსგავსი მიდგომა არ გამოიყენება, მეორეს მხრივ დაავადების დაწყების პირველ საათებში შეუძლებელია მათი გარჩევა ერთმანეთისგან, რადგან სისხლში მიოკარდიუმის ენზიმების დონის მატება იწყება რამოდენიმე საათში, ამიტომ მოხდა ამ ორი სინდრომის გაერთიანება ერთ ჯგუფში.

მწვავე კორონარული სინდრომი ხასიათდება მიოკარდიუმის ჟანგბადით მომარაგებასა და მოთხოვნილებას შორის ბალანსის დარღვევით, ცნობილია ამ მდგომარეობის გამომწვევი 5 მიზეზი:

1. ყველაზე ხშირი მიზეზია კორონარული არტერიის შევიწროება არამაოკლუზირებელი თრომბით, რომელიც განვითარებულია დაზიანებულ ათეროსკლეროზულ ფოლაქზე და, როგორც წესი არ იწვევს სრულ ობსტრუქციას.
2. შედარებით იშვიათი- კორონარული არტერიის დინამიური ობსტრუქცია, გამოწვეული ფოკალური სპაზმით, რომელიც შეიძლება გამოწვეული იყოს სისხლძარღვის გლუვი კუნთების ჰიპერკონტრაქტილობით და/ან ენდოთელური დისფუნქციით.
3. კორონარული არტერიის შევიწროება, რომელსაც არ იწვევს სპაზმი ან თრომბოზი. მიზეზი ამ შევიწროების არის მოპროგრესირე ათეროსკლეროზი ან შემდგომი რესტენოზი.

4. არტერიის ანთებით გამოწვეული სანათურის შევიწროება, ფოლაქის დესტაბილიზაცია, რუპტურა და თრომბოგენეზი. ანთება შეიძლება გამოწვეული იყოს ინფექციითაც.
5. მიზეზები, რომლებიც ქრონიკული სტაბილური სტენოკარდიით დაავადებულ პირებში იწვევენ ჟანგბადზე მოთხოვნილების გაზრდას: ა. (ცხელება, ტაქიკარდია, თირეოტოქსიკოზი) ; ბ. ჰიპოტენზია, რომელიც იწვევს კორონარული სისხლის მიმოქცევის გაუარესებას; გ. ანემია ან ჰიპოქსემია, რომლებიც ამცირებენ მიოკარდიუმის ჟანგბადით მომარაგებას.

აუცილებლად აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ პაციენტს შეიძლება აღენიშნებოდეს ერთდროულად რამდენიმე მიზეზით განპირობებული მწვავე კორონარული სინდრომი. ცხრილი 2.

ცხრილი 2. არასტაბილური სტენოკარდიის სიმპტომური განვითარების ვარიანტები

კლასი	ვარიანტი
მოსვენების სტენოკარდია	სტენოკარდია, რომელიც აღმოცენდება მოსვენებულ მდგომარეობაში და გრძელდება 20 წთ-ის და მეტი დროის განმავლობაში;
ახლად აღმოცენებული სტენოკარდია	ახლად აღმოცენებული სტენოკარდია სულ მცირე II ან III ფ.კ. (CCS კლასიფიკაციით) სიხშირით;
პროგრესირებადი სტენოკარდია	დადგენილი(სტაბილური სტენოკარდიის გახშირება: სიმპტომების გახშირება და გახანგრძლივება (სიმძიმის მომატება 1 ან მეტი ფ.კ. CCS), შემსუბუქების ზღვრის შემცირება.
პოსტინფარქტული სტენოკარდია	მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგომი სტენოკარდია

მწვავე კორონარული დაავადების დროს ათეროსკლეროზული ფოლაქის მთლიანობის დარღვევას თან ახლავს თრომბის სწრაფი წარმოქმნა. თრომბოციტების აგრეგაცია თამაშობს ძირითად როლს მწვავე კორონარული სინდრომის პათოფიზიოლოგიაში. სისხლძარღვის კედლის დაზიანება ახდენს კოლაგენის გამოყოფის პროვოცირებას, რასაც თან ახლავს თრომბოციტების აქტივაცია და აგრეგაცია. თრომბოციტების აქტივაცია იწვევს ადენოზინდიფოსფატის (ADP), თრომბოქსან A2 (TxA2) და თრომბოციტების აქტივაციის ფაქტორის (PAF) დეგრანულაციას და სეკრეციას. თრომბოციტების აგრეგაციაზე პასუხისმგებელი არიან გლიკოპროტეინის რეცეპტორები P2Y1 და P2Y12, P2Y1-რეცეპტორების თრომბოციტების აქტივობის ხარისხი დაბალია, P2Y12 -ის თრომბოციტების აგრეგაციის პროცესი მიმდინარეობს თანდათანობით. [20-29].

ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების და ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეჯის მიერ შემუშავებული იქნა მიოკარდიუმის ინფარქტის ტიპების კლინიკური კლასიფიკაცია:

ტიპი I. მიოკარდიუმის ინფარქტი რომელიც განვითარდა სპონტანურად, კორონარული სისხლის მიმოქცევის პირველადი დარღვევის შედეგად, რომელიც გამოწვეულია ათეროსკლეროზული ფოლაქის გასკდომით .

ტიპი II. მიოკარდიუმის ინფარქტი, გამოწვეული მიოკარდიუმის იშემიით, რომელიც განპირობებულია დისბალანსით მიოკარდიუმის ჟანგბადზე მოთხოვნილებასა და მიწოდებას შორის (სპაზმი, ემბოლია, ანემია, გულის რითმის დარღვევა, არტერიული ჰიპერტენზია ან ჰიპოტენზია).

ტიპი III. უეცარი კარდიული სიკვდილი, გულის გაჩერების ჩათვლით, რომელიც ხშირად ვითარდება ისეთი სიმპტომების ფონზე, როდესაც საფიქრებელია მიოკარდიუმის იშემია უეცრად განვითარებული ST სეგმენტის ელევაციის ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადის ან ახლად წარმოქმნილი თრომბის ფონზე, რაც დადასტურდება კორონაროგრაფიით ან

პათოლოგანატომიური გამოკვლევით. ამასთან, სიკვდილი განვითარდა მიოკარდიუმის ნეკროზის დამადასტურებელი ენზიმების ალების დრომდე.

ტიპი IV ა. მიოკარდიუმის ინფარქტი რომელიც გამოწვეულია კანგავლითი კორონარული ინტერვენციით.

ტიპი IV ბ. მიოკარდიუმის ინფარქტი, რომელიც გამოწვეულია სტენტის თრომბოზით და დადასტურებულია კორონაროგრაფიით ან პათოლოგანატომიური კვლევით.

ტიპი V. მიოკარდიუმის ინფარქტი, რომელიც დაკავშირებულია კორონარული არტერიების შუნტირებასთან.

ბოლო პერიოდში ჩატარებულმა სხვადასხვა კვლევების შედეგებით დადგენილია, რომ STEMI-ის შემთხვევებში რეპერფუზიური თერაპიის, პირველადი კორონარული ინტერვენციის (PCI), თანამედროვე ანტითრომბული თერაპიისა და მეორადი პრევენციის ფართოდ გამოყენება, მნიშვნელოვნად ამცირებს მწვავე და მოგვიანებით პერიოდებში პაციენტების ლეტალობას. მიუხედავად ამისა სიკვდილობა მაინც მნიშვნელოვანია: ESC-ს ქვეყნების ნაციონალური რეგისტრების თანახმად STEMI-ით პაციენტების ჰოსპიტალური სიკვდილობა ვარირებს 4-დან 12%-მდე, ხოლო 1 წლის სიკვდილობა შეადგენს დაახლოებით 10%. [30].

მიუხედავად იმისა, რომ ქალებში, მამაკაცებთან შედარებით, გულის იშემიური დაავადება ვითარდება საშუალოდ 7-10 წლით გვიან, მიოკარდიუმის ინფარქტი წარმოადგენს სიკვდილობის წამყვან მიზეზს მდედრობითი სქესის პაციენტებში. მწვავე კორონარული სინდრომი (ACS) 60 წლამდე ასაკის მამაკაცებში 3-4 ჯერ უფრო ხშირია ვიდრე ქალებში, თუმცა 75 წლის ზემოთ ჭარბობენ მდედრობითი სქესის პაციენტები. მიმდინარეობს მსჯელობა, არის თუ არა ქალებში დაავადების უარესი გამოსავალი. სხვადასხვა კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ მიოკარდიუმის ინფარქტით ქალებთან

უარესი გამოსავალი დაკავშირებულია შედარებით ხანდაზმულ ასაკთან და მეტ თანმხლებ დაავადებებთან. ზოგიერთმა კვლევებმა ცხადყო, რომ მდედრობითი სქესის პაციენტებთან უფრო იშვიათად გამოყენება ინტერვენციები და რეპერფუზიული თერაპია. წინამდებარე გაიდლაინის მიზნად ისახავს ხაზგასმით აღნიშნოს ის ფაქტი, რომ ქალები და მამაკაცები ლებულობენ თანაბარ სარგებელს რეპერფუზიისა და STEMI-სთან დაკავშირებული თერაპიისგან, და რომ ორივე სქესის პაციენტების მკურნალობა უნდა მიმდინარეობდეს ერთნაირად. [30].

რისკის სტრატეგიკაცია.

მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობის ძირითად მიზანს წარმოადგენს კორონარული სისხლის მიმოქცევის დროული და ადექვატური აღდგენა. მკურნალობის სწორი სტრატეგიის შერჩევა, ენდოვასკულური და ქირურგიული ჩარევის ვადების განსაზღვრა-ეს არის ძირითადი ამოცანები მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტებთან მუშაობისას. ამაში გვეხმარება რისკის სტრატეგიკაცია. (შესაბამისი ცხრილები)

რისკის ჯგუფის ფორმირება ასეთი ტიპის პაციენტებთან ხდება ანამნეზის, კლინიკური სურათის, ობიექტური გასინჯვის მონაცემების, ინსტრუმენტული და ლაბორატორიული გამოკვლევების შედეგების საფუძველზე.

რისკის სტრატეგიკაცია მიმართულია იქითკენ, რომ გამოვლიდეს ყველაზე ნაკლებ სასურველი ფაქტორები, რომლებიც გამომდინარეობენ ამ კრიტერიუმებიდან, რათა გამოვლენილ იქნას პაციენტები, რომელთაც გააჩნიათ მწვავე კორონარული შემთხვევების (სიკვდილი, მიოკრდიმის ინფარქტი, არასტაბილური სტენოკარდია)

განვითარების ყველაზე მაღალი რისკი, და დროული სამკურნალო სტრატეგიის ფონზე გაუმჯობესდეს ასეთი პაციენტების პროგნოზი.

უახლოესი (14 დღის) პერსპექტივის შეფასება ეყრდნობა პირველი 48 სთ-ის რისკის სტრატეგიკაციას. მოგვიანებითი პროგნოზის (მიოკარდიუმის ინფარქტის შემდეგ 1 წლის განმავლობაში) შეფასება ხდება გვიანი ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში დადგენილი კრიტერიუმებით.

ცხრილი 3. რისკის ადრეული სტრატეგიკაცია მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში.

<p>მაღალი ხარისხის რისკი (თუ აღინიშნება ერთ-ერთი კრიტერიუმი)</p>	<p>საშუალო ხარისხის რისკი (როდესაც არ აღინიშნება მაღალი ხარისხის რისკის კრიტერიუმი, მაგრამ არის რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილი კრიტერიუმი)</p>	<p>დაბალი ხარისხის რისკი (როდესაც არ აღინიშნება მაღალი და საშუალო ხარისხის რისკის კრიტერიუმი, მაგრამ არის რომელიმე ქვემოთ ჩამოთვლილი კრიტერიუმი)</p>
<p>კლინიკური სიმპტომების ან იშემიის ნიშნები, რომელიც გამოვლინდა პირველი 48 სთ-ის განმავლობაში</p>	<p>ანამნეზში: გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, კორონარული არტერიების შუნტირების ოპერაცია, სხვა არტერიული აუზების დაზიანება (პერიფერიული სისხლძარღვები, თავის ტვინის სისხლძარღვები),</p>	<p>სტენოკარდიული შეტევების სიხშირის, ინტენსივობის და ხანგრძლივობის მატება.</p>

	ასპირინის მიღება ჰოსპიტალიზაციამდე.	
ტკივილი მოსვენებულ მდგომარეობაში, რომელიც გრძელდება 20 წთ- ზე მეტს.	უკვე კუპირებული ტკივილი, რომლის ხანგრძლივობა იყო 20 წთ და მეტი.	ფიზიკური დატვირთვისადმი ტოლერანტობის შემცირება.
ერთ-ერთი ჩამოთვლილთაგანი: ფილტვების შეშუპება, ახლად გამოვლენილი მიტრალური რეგურგიტაცია ან მიტრალური რეგურგიტაციის ხარისხის მატება, პარკუჭოვანი რიტმი ან შუილის გაძლიერება, ჰიპოტონია, ბრადიკარდია, ტაქიკარდია.	ტკივილი მოსვენებულ მდგომარეობაში, რომელიც გაგრძელა 20 წთ- ზე მეტს და მოიხსნა მოსვენებულ მდგომარეობაში ან ნიტროგლიცერინის ს/ლ მიღების შემდეგ.	ბოლო 2 კვირიდან 2 თვის განმავლობაში პირველად გამოვლენილი სტენოკარდია.
ასაკი >75წ.	პროგრესირებადი სტენოკარდია	ბიოქიმიური კარდიომარკერების მატება არ აღინიშნება
ნებისმიერი ჩამოთვლილთაგანი:	პირველად გამოვლენილი ან პროგრესირებადი	

<p>მოსვენების სტენოკარდია, რომლის დროსაც ფიქსირდება ST სეგმენტის გარდამავალი ცვლილებები (>0,5 მმ); ახლად გამოვლენილი ჰისის კონის ბლოკადა, პარკუჭოვანი ტაქიკარდია.</p>	<p>სტენოკარდია III ან IV ფ. კ. CCS კლასიფიკაციით ბოლო 2 კვირის განმავლობაში, თუ არ დაფიქსირებულა გახანგრძლივებული სტენოკარდიული შეტევა 20 წთ და მეტი ხანგრძლივობით მოსვენებით მდგომარეობაში.</p>	
<p>კარდიული ბიოქიმიური მარკერების მატება (ტროპონინი I ან T , CK – MB).</p>	<p>ასაკი >70 წ.</p>	
	<p>ნებისმიერი ჩამოთვლილთაგან: T-კბილის ინვერსია, პათოლოგიური Q-კბილის არსებობა ან ST-სეგმენტის ნარჩენი დეპრესია <1mm, რამოდენიმე განხრაში.</p>	
	<p>კარდიული ბიოქიმიური მარკერების უმნიშვნელო მატება (ტროპონინი I ან T ,</p>	

	CK –MB).	
--	----------	--

მწვავე კორონარული სინდრომის მწვავე პერიოდში რისკის სტრატეფიკაციისთვის არსებობს რამოდენიმე შკალა.

ცხრილი 3. TIMI (The thrombolysis in myocardial infarction) შკალა პაციენტებისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე.

კრიტერიუმები	ქულები
ასაკი ≥ 65 წ.	1
გულის იშემიური დაავადების 3 და მეტი რისკ-ფაქტორი შაქრიანი დიაბეტი, მწეველობა, არტერიული ჰიპერტენზია (ან პირველად გამოვლენილი არტერიული წნევის მატება), დისლიპიდემია ან HDL <40 მგ/დლ, დატვირთული მემკვიდრეობა (არსებული გულის იშემიური დაავადება პირველი რიგის ნათესავებში: მამას 55 წლამდე ან დედას 65 წლამდე)	1
დოკუმენტირებული გულის იშემიური დაავადება (და/ ან კორონარული არტერიის სტენოზი $\geq 50\%$ ადრე ჩატარებული კორონაროგრაფიის მონაცემებით	1
ასპირინის მიღება ბოლო 7 დღის განმავლობაში	1
მძიმე სტენოკარდია (≥ 2 ეპიზოდი ბოლო 24 სთ-ის განმავლობაში	1
ST სეგმენტის ცვლილება $\geq 0,5$ მმ	1
კარდიომარკერების დონის მატება	1

ცხრილი 4. რისკის ხარისხის განსაზღვრა TIMI შკალის მიხედვით პაციენტებისთვის მწვავე კორონარული სინდრომი ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე.

ქულათა ჯამი	სიკვდილი ნებისმიერი მიზეზით, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი, რეკურენტული იშემია, რომელიც საჭიროებს სასწრაფო რევასკულარიზაციას 14 დღის განმავლობაში (%).
0-1	4,7
2	8,3
3	13,2
4	19,9
5	26,2
6-7	40,9

ცხრილი 5. TIMI- შკალა რისკის სტრატეფიკაცია პაციენტებისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით.

კრიტერიუმები	ქულები
ასაკი \geq 75 წ.	3
ასაკი 65-74 წ.	2
სისტოლური არტერიული წნევა $<$ 100 მმ. ვრც.სვ.	3
გულის შეკუმშვათ სიხშირე $>$ 100 წთ -ში	2
გულის მწვავე უკმარისობის კლასი კილიპით II-IV	2
წინა კედლის ინფარქტი ან ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა	1
შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია ან სტენოკარდია ანამნეზში.	1

წონა <67 კგ	1
დრო პირველი სიმპტომების აღმოცენებიდან >4 სთ-ზე	1

ცხრილი 6. რისკის ხარისხის განსაზღვრა TIMI შკალის მიხედვით პაციენტებისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით.

ქულათა ჯამი	ლეტალური გამოსავლის რისკი 30 დღის განმავლობაში (თრომბოლიზური თერაპიის ჩატარების ფონზე)
0	0,8
1	1,6
2	2,2
3	4,4
4	7,7
5	12,4
6	16,1
7	23,4
8	26,8
>8	35,9

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Event) - რისკის შკალა. აღნიშნული შკალა ეყრდნობა GRACE და GUSTO-2b - კვლევების შედეგებს და გამოიყენება მკურნალობის მეთოდის შერჩევისთვის. ამ შკალების საშუალებით შესაძლებელია გართულებების პროგნოზირება ჰოსპიტალიზაციისას და გაწერიდან 6 თვის განმავლობაში.

ცხრილი 7. GRACE - რისკის შკალა

ჰოსპიტალშიდა რისკის შკალა	6- თვიანი რისკის შკალა
1. ასაკი	ასაკი
2. გულის შეკუმშვათა სიხშირე	გულის უკმარისობა ჰოსპიტალში
3. სისტოლური არტერიული წნევა	მიოკარდიუმის ინფარქტი
4. კრეატინინის დონე შრატში	გულის შეკუმშვათა სიხშირე
5. კილიპის კლასი	სისტოლური არტერიული წნევა
6. შემოსვლისას გულის გაჩერება	ST- სეგმენტის დევიაცია
7. მომატებული კარდიული მარკერები	კრეატინინის დონე შრატში
8. ST- სეგმენტის დევიაცია	მომატებული კარდიალური მარკერები
	ჰოსპიტალში PCI არ ჩატარებია

ცხრილი 8. რისკის ხარისხის შეფასება GRACE შკალის მიხედვით.

რისკის კატეგორია	ქულების ჯამი	ჰოსპიტალური ლეტალობა, %	ქულების ჯამი	გაწერის შემდგომი 6- თვიანი ლეტალობა
დაბალი	≤108	<1	≤88	<3
საშუალო	109-140	1-3	89-118	3-8
მაღალი	>140	>3	>118	>8

არსებობს ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში სისხლდენის რისკის შკალები მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტებისთვის.

ასეთია: TIMI შკალა: ამ შკალის მიხედვით გამოყოფენ: 1. დიდ სისხლდენებს (ინტრაკრანიული სისხლდენა; ნებისმიერი აშკარა სისხლდენა, რომელიც აქვეითებს ჰემოგლობინს 5მგ/დეცილიტრზე ან მეტი, ან იწვევს ჰემატოკრიტის დონის შემცირებას 15%. ინტრაპერიკარდიული სისხლდენა ტამპონადით; სიკვდილი სისხლდენის გამო) ; 2. ზომიერი სისხლდენა: ნებისმიერი ხილული სისხლდენა (მათ შორის ვიზუალიზაციის მეთოდით გამოვლენილი), რომელიც ამცირებს ჰემოგლობინის დონეს ≥ 3 მგ/დლ ან ჰემატოკრიტს $\geq 10\%$ -ით და არ აღინიშნება ჰემოგლობინის დონის დაქვეითება ≥ 4 მგ/დლ ან ჰემატოკრიტს $\geq 12\%$ -ით; 3. მცირე სისხლდენა: მცირე სისხლდენა, რომელიც იწვევს ჰემოგლობინის დონის დაქვეითებას 3 მგ/დლ ნაკლებად ან ჰემატოკრიტის 9%-ზე ნაკლებ.

დაავადების მიმდინარეობის პროცესში, კლინიკური შემთხვევის ჰოსპიტალური მართვის სხვადასხვა ეტაპზე და ჩატარებული მკურნალობის შესაბამისად რისკის კლინიკური პრედიქტორები განიცდიან ცვლილებას. ამდენად, დაავადების მიმდინარეობის სხვადასხვა ფაზაში რისკის შეფასების სხვადასხვა ინსტრუმენტი უნდა იქნას გამოყენებული. კლინიკური საჭიროების შესაბამისად, ხშირად ერთი კლინიკური შემთხვევის ფარგლებში რისკის შეფასებებისა ან კლინიკური გადაწყვეტების ხელშეწყობისათვის გამოყენებული შეიძლება იქნას ორი სხვადასხვა ინსტრუმენტი: მაგალითად, საწყისი ჰოსპიტალური შეფასების ფაზაში გამოიყენება როგორც TIMI-ის, ასევე GRACE-ის რისკის შკალები, მიმდინარე ჰოსპიტალური დაკვირვების ფაზაში კი ძირითადად GRACE-ის შკალა გამოიყენება.

1.3 კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის თანამედროვე მიდგომები

ბოლო წლებია გამოქვეყნდა რანდომიზირებული კვლევების შედეგები COURAGE, BARI-2- DI , RITA-2 [31,32], სადაც შედარდა ქრონიკული იშემიური დაავადების მქონე პაციენტებთან რევასკულარიზაციის მეთოდებით და ოპტიმალური მედიკამენტური

თარაპიის მკურნალობის შედეგები , აგრეთვე დიდი რანდომიზირებული კვლევა ARTS [33,34,35], სადაც კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის ეფექტურობა შედარდა კორონარული არტერიების შუნტირების ეფექტურობას კორონარული არტერიების მრავლობითი დაზიანების მქონე პაციენტებში, რის შემდეგაც კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის ფართო გამოყენება სტაბილური სტენოკარდიის მქონე პაციენტებში განხილვის საგანი გახდა. მიუხედავად ამისა, რევასკულარიზაციის აუცილებლობა მაღალი რისკის მქონე პაციენტებთან ეჭვს არ იწვევს.

ინტერვენციული კარდიოლოგიის განვითარების თანამედროვე ეტაპზე კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის მნიშვნელობა მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში, ადრეული რევასკულარიზაციის სტრატეგიის მიზნით განხილვას არ ექვემდებარება.

ათეროსკლეროზული ფოლაქის დაზიანება იწვევს თრომბის წარმოქმნას, რაც კლინიკურად გამოვლინდება მწვავე კორონარული სინდრომის სახით. იმ შემთხვევაში, როდესაც თრომბი მთლიანად არ ფარავს სისხლძარღვის სანათურს, დაზიანებული მიოკარდიუმის სიცოცხლისუნარიანობა შეიძლება შენარჩუნებული იქნას. ამ დროს ეკგ-ზე ST -სეგმენტის მდგრადი ელევაცია არ აღინიშნება. იმ შემთხვევაში კი, როდესაც თრომბი სისხლძარღვის სანათურს მთლიანად კეტავს, ვითარდება მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი, მისი ყველა გამოვლინებით, ST -სეგმენტის ელევაცია ელექტროკარდიოგრაფიულად შესაბამის განხრებში. ასეთ შემთხვევაში წარმატებული მკურნალობის ძირითადი პირობაა დაზიანებული სისხლძარღვის გამავლობის რაც შეიძლება სწრაფი აღდგენა. [37,38,39,40]

ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების და ამერიკის კარდიოლოგთა კოლეჯის რეკომენდაციით, ინვაზიური სტრატეგია პაციენტებში ST სეგმენტის ელევაციით განეკუთვნება რეკომენდაციების I A კლასს.

კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის ჩატარება არის მკურნალობის მნიშვნელოვანი მეთოდი, მაგრამ ის არ კურნავს ათეროსკლეროზს და აუცილებელია მისი პროგნოზის მეორადი პროფილაქტიკა. ევროპის და ამერიკის კარდიოლოგთა ასოციაციის რეკომენდაციებით გულის იშემიური დაავადების და გულ-სისხლძარვთა სხვა ათეროსკლეროზული დაავადებების დროს მოწოდებულია ანტიაგრეგანტებით მკურნალობა (ასპირინი და/ან კლოპიდოგრელი, ტიკაგრელორი), ლიპიდური ცვლის კონტროლი და LDL-ის აგრესიული დაქვეითება, თამბაქოზე თავის დანებება, არტერიული ჰიპერტენზიის, შაქრიანი დიაბეტის მკურნალობა, რეგულარული ფიზიკური აქტივობა, ბეტა-ბლოკერების და აგე ინჰიბიტორების მიღება.

ანტიაგრეგანტული თერაპია მწვავე კორონარული სინდრომის დროს

P2Y12 ადენოზინის რეცეპტორების ინჰიბიტორები თამაშობენ მნიშვნელოვან როლს მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობაში და მწვავე პერიოდში წარმოადგენენ კომბინირებული ანტითრომბული თერაპიის ნაწილს. მიუხედავად იმისა, რომ თიენოპირიდინის ჯგუფის ანტაგონისტების P2Y12 რეცეპტორების, კერძოდ კლოპიდოგრელის, ეფექტი კარგად არის შესწავლილი, მისი გამოყენება შეზღუდულია. ახალი თრომბოციტული პრეპარატების გამოსვლასთან ერთად ფართოვდება თერაპიის არჩევის შესაძლებლობა პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით . [111,113]

დღევანდელ დღეს ანტითრომბოციტული პრეპარატები წარმოადგენენ მკს-ით დაავადებული პაციენტების ერთ-ერთ ყველაზე მნიშვნელოვან ჯგუფს. ბოლო რეკომენდაციების თანახმად მკს-ის მკურნალობა მოიცავს კომბინირებულ ანტითრომბულ თერაპიას აცეტილსალიცილის მჟავით (ასმ) და თრომბოციტების P2Y12 ადენოზინ-5'-დიფოსფატის (ადფ) რეცეპტორების ბლოკატორებით მწვავე პერიოდში და მეორადი პროფილაქტიკის დროს.

P2Y₁₂ თრომბოციტული რეცეპტორები

თრომბოციტების აქტივაციის პროცესი ინიცირდება სხვადასხვა თრომბოციტული ფაქტორებით, რაც მოიცავს ადფ-ს, თრომბინს და თრომბოქსან A₂. ადფ-ეს არის G პურინის ცილასთან შეკავშირებული თრომბოციტული რეცეპტორების აგონისტი. იგი ორი ტიპისაა: P2Y₁₂ და P2Y₁. მიუხედავად იმისა, რომ მაქსიმალური ეფექტი მიიღწევა ერთდროულად ორივე რეცეპტორების სტიმულაციით, P2Y₁₂ თამაშობს წამყვან როლს გლიკოპროტეინის რეცეპტორების GP IIb/IIIa აქტივაციაში. ადფ-ის შეკავშირება P2Y₁ რეცეპტორებთან იწვევს G_q ცილის გააქტივებას, რის შედეგად აქტიურდება ფოსფოლიპაზა C , რაც საბოლოო ჯამში იწვევს უჯრედშიდა კალციუმის მობილიზაციას, თრომბოციტების ფორმის შეცვლას და მათი აგრეგაციის ტრანზიტორულ დაზიანებას. ადფ-ის შეკავშირება P2Y₁₂ რეცეპტორებთან იწვევს G_i ცილის გააქტივებას, ადენილატციკლაზის ბლოკადას, ციკლური ამფ-ის (ც-ამფ) რაოდენობის შემცირებას, PI3-კინაზის აქტივაციას, რასაც თან ახლავს თრომბოციტების დეგრანულაციის ზრდა, თრომბოქსანის გამომუშავება და აგრეგაციის ხანგრძლივი მოშლა.

პურინის რეცეპტორი P2Y₁₂ - ეს არის ტრანსმემბრანული ცილა, რომელიც შედგება 342 ამინომჟავის ნაშთისგან, მდებარეობს თრომბოციტების მემბრანაში, ენდოთელურ უჯრედებში, გლიის უჯრედებში და გლუვკუნთოვან უჯრედებში; რეცეპტორების ლიგანდებს წარმოადგენს პურინისა და პირიმიდინის ნუკლეოტიდები. ნუკლეოტიდის სტრუქტურა კოდირებულია 3q21—q25 ქრომოსომაში. P2Y₁₂ რეცეპტორების აგონისტებია ადფ და მისი ანალოგები: 2-მეთილთიო-ადფ და (N)- მეთანოკარბა -2-მეთილთიო-ადფ, ხოლო ატფ და მისი ანალოგები მათი ანტაგონისტებია.

არსებობს შექცევადი და შეუქცევადი P2Y₁₂ რეცეპტორების ბლოკერები. P2Y₁₂ რეცეპტორების ცისტეინის სულფჰიდრილურ ამინომჟავის ნაშთებთან დისულფიდური ხიდაკის მიერთება შეუქცევადი პროცესია. ასეთი ცვლილებები ახასიათებს ტიკლოპიდინს, კლოპიდოგრელსა და პრაზუგრელს. ხოლო ელინოგრელი, ტიკაგრელორი და კანგრელორი ხასიათდება P2Y₁₂ რეცეპტორებთან შექცევადი

კავშირით. ტიკაგრელორი უერთდება P2Y₁₂ რეცეპტორს კლოპიდოგრელისგან განსხვავებულ ლოკუსში. ამგვარად, ხორციელდება რეცეპტორების არაკონკურენტული ინჰიბირება ადგ-ის მოლეკულასთან [40]. უნდა აღინიშნოს, რომ ელინოგრელი და კანგრელორი იმყოფება კლინიკური კვლევების სტადიაში, კლინიკამდე მათი მიყვანის ბურუსით მოცული პერსპექტივით, მაშინ, როდესაც ტიკაგრელორი დარეგისტრირებული პრეპარატია.

ელინოგრელი - ინტრავენურად და პერორალურად გამოყენებადი პირველი პრეპარატია, რომელმაც გაიარა კლინიკური კვლევების INNOVATE-PCI (Novel Intravenous and Oral P2Y₁₂ Inhibitor, in Non-Urgent PCI) მეორე ფაზა და რომელიც თავისი ანტითრომბოციტული აქტივობით კლოპიდოგრელზე ძლიერია. 2012 წლიდან მასზე კვლევები შეწყდა.

კანგრელორი - არის ინტრავენური პრეპარატი, ინფუზიის შეწყვეტის შემდეგ სწრაფი შექცევადი ეფექტით, რომელმაც აჩვენა კლოპიდოგრელზე ძლიერი ანტითრომბოციტული ეფექტი კლინიკური კვლევების მეორე ფაზაში. მიუხედავად ამისა ეს ედეგები არ დადასტურდა კვლევების CHAMPION-PCI (A Clinical Trial to Demonstrate the Efficacy of Cangrelor) და CHAMPIONPLATFORM (Cangrelor Versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) მესამე ფაზაში.

P2Y₁₂ რეცეპტორების ბლოკერებიდან ყველაზე შესწავლილი **კლოპიდოგრელია**, რომელიც მიეკუთვნება თიენოპირიდინების ჯგუფს, რომლის მეტაბოლიტები შეუქცევადად ახდენენ P2Y₁₂ რეცეპტორების მოდიფიცირებას. პრეპარატი წარმოადგენს პრომედიკამენტს, რომლის აქტიური მეტაბოლიტი წარმოიქმნება ბიოტრანსფორმაციის შედეგად, რომელიც მოიცავს მის ურთიერთობას ღვიძლის ციტოქრომების ფერმენტულ სისტემასთან, კერძოდ ციტოქრომ P450-თნ და იზოფერმენტ CYP2C19-თან. [112]

P2Y12 რეცეპტორების ბლოკატორების მოქმედების ფარმაკოგენეტიკური ასპექტები

კლოპიდოგრელი

ფარმაკოგენეტიკური კვლევების შედეგად გახდა შესაძლებელი კლოპიდოგრელთან ინდივიდუალური მგრძობელობის მექანიზმების აღქმა. ციტოქრომების გენეტიკური ვარიანტები, კერძოდ CYP2C19 და CYP3A4, რომლების აგებენ პასუხს პრომედიკამენტის აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნაში, ვლინდება თრომბოციტების აგრეგაციის შემცირებით და სიკვდილობაზე ზემოქმედებით. ამგვარად, მუტაცია Leu33Pro GPIII მატარებლებს აღენიშნებოდათ თრომბოციტების აგრეგაციის დაბალი ხარისხი, რაც ამცირებდა კლოპიდოგრელის ეფექტურობის ხარისხს, ხოლო A-293G CYP3A4 მუტაციის მატარებელ პირებს აღენიშნათ კლოპიდოგრელის უფრო მაღალი ეფექტურობა [41]. აგრეთვე დამტკიცებულია ABCB1 გენის, რომელიც ახდენს სატრანსპორტო ცილა P-გლიკოპროტეინის კოდირებას, გენეტიკური ვარიანტების ზეგავლენა. გენეტიკური მუტაციების შედეგად წარმოქმნილი ცილის ექსპრესია ზემოქმედებს პრეპარატის სუბსტრატისა და ყველაზე აქტიური მეტაბოლიტის ბიოშელწევადობაზე [42,43].

ტიკაგრელორი

ცალკე განიხილებოდა ღვიძლის სხვადასხვა ციტოქრომების შესაძლო გენეტიკური გავლენა ტიკაგრელორის აქტივობაზე. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ კლოპიდოგრელის გამოყენებისას იშემიური გართულებების რაოდენობამ იმატა იმ პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ კორონარული ინტერვენცია. კვლევების ONSET/OFFSET (Onset and Offset of Antiplatelet Effects of AZD6140 Compared With Clopidogrel and Placebo With Aspirin as Background Therapy in Patients With Stable Coronary Artery Disease) და RESPOND (Anti-Platelet Effects of AZD6140 Compared With Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease Previously Identified as Clopidogrel Non-Responders or Responders) მიზანი იყო ციტოქრომების სისტემის ზეგავლენა ანტითრომბოციტულ ეფექტზე პაციენტებში, რომლების დებულობდნენ ტიკაგრელორს

ან კლოპიდოგრელს. ტიკაგრელორის ჯგუფში ციტოქრომების CYP2C19 გენოტიპის და მათი აქტივობის მიუხედავად არ აღინიშნა ანტითრომბოციტულ ეფექტზე ზეგავლენა, კლოპიდოგრელთან შედარებით [44].

კლოპიდოგრელი მწვავე კორონარული სინდრომის დროს

კლოპიდოგრელის ეფექტურობა მწვავე კორონარული სინდრომის, კორონარული ინტერვენციისა და მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დროს დამტკიცებულია რიგი დიდი კვლევების შედეგად. კვლევა CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), რომელიც ჩაუტარდათ პაციენტებს არასტაბილური სტენოკარდიით და მიოკარდიუმის ინფარქტით (ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე) 12 562 პაციენტის მონაწილეობით, რომლებიც ბაზისური თერაპიის გარდა იღებდნენ კლოპიდოგრელს ან პლაცებოს 3-12 თვის განმავლობაში, კლოპიდოგრელის ჯგუფში გამოვლინდა უფრო დაბალი სიკვდილობა, გამოწვეული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით, მიოკარდიუმის ინფარქტით, იშემიური ინსულტით, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (9,3 ი 11,4% შესაბამისად; $p < 0,001$) [45].

დამატებით კვლევა PCI-CURE-ში, სადაც მონაწილეობდა 2568 პაციენტი მკს-ით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე, რომელთაც ჩაუტარდათ კორონარული ინტერვენცია, აგრეთვე გამოვლინდა კლოპიდოგრელითა და აცეტილსალიცილის მჟავით კომბინირებული თერაპიის უპირატესობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით სიკვდილობის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და კორონარული რევასკულარიზაციის თვალსაზრისით 30 დღის განმავლობაში კორონარული ინტერვენციის შემდეგ, აცეტილსალიცილის მჟავით მონოთერაპიასთან შედარებით (4,5 ი 6,4% შესაბამისად, შედარებითი რისკი 0,70; $p = 0,03$) [46].

კვლევა CREDO-ში (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) 2166 პაციენტის მონაწილეობით, რომლებიც გაყოფილი იყვნენ 2 ჯგუფად: კორონარული ინტერვენციიდან ერთი წლის განმავლობაში ღებულობდნენ კლოპიდოგრელს და

აცეტილსალიცილის მჟავას, ან პლაცებოს და აცეტილსალიცილის მჟავას. გამოვლინდა, რომ ხანგრძლივი თერაპია კლოპიდოგრელით ასოცირებულ იყო სიკვდილობის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და ინსულტის განვითარების რისკის მკვეთრი შემცირებით პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (8,5 ი 11,5% შესაბამისად; $p=0,02$). პროცედურამდე კლოპიდოგრელის 300 მგ გამოყენებამ მნიშვნელოვნად ვერ შეამცირა სიკვდილობის, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და გადაუდებელი რევასკულარიზაციის აუცილებლობის რისკი 28 დღის განმავლობაში. ზემოაღნიშნული მდგომარეობების განვითარების ალბათობა შემცირდა 38.6%-ით ($p=0,051$) [47] იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ კლოპიდოგრელს კორონარულ ინტერვენციამდე მინიმუმ 6 საათით ადრე.

კლოპიდოგრელის შესწავლა მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის (ST სეგმენტის ელევაციით) დროს კორონარული ინტერვენციის გამოყენებით, ან მისი გამოყენების გარეშე, განხორციელდა კვლევებში CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) და PCI-CLARITY. კვლევებით დადგინდა უფრო დაბალი სიკვდილობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების მიზეზით, მიოკარდიუმის ინფარქტისა და იშემიური ინსულტის განვითარების შედარებით დაბალი რისკი კომბინირებული თერაპიის ფონზე, აცეტილსალიცილის მჟავით მონოთერაპიასთან შედარებით (CLARITY: 15 და 21,7% შესაბამისად; $p<0,001$; PCI-CLARITY: 3,6 და 6,2% შესაბამისად; $<0,008$) [48, 49].

ორკომპონენტიანი ანტითრომბოციტული თერაპია კლოპიდოგრელის გამოყენებით აგრეთვე გახდა ბაზისური კორონარული ინტერვენციის შემდგომ პერიოდში. ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების რეკომენდაციის თანახმად (2010 წ), მკურნალობის ხანგრძლივობა მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, მეტალის სტენტების გამოყენებისას, უნდა გრძელდებოდეს 1-12 თვემდე, ხოლო წამლით დაფარული სტენტების გამოყენების დროს - 12 თვე. უფრო ხანგრძლივი თერაპია ტარდება იმ შემთხვევაში, თუ ანამნეზში აღინიშნება ისეთი თრომბოზული ეპიზოდი, როგორც არის მიოკარდიუმის ინფარქტი, სისხლდენის დაბალი რისკის ფონზე [50].

მიუხედავად იმისა, რომ ანტითრომბული მკურნალობის დადებითი ზეგავლენა ნათლად აისახება ყველა შემთხვევაში, არსებობს მისი გამოყენების შეზღუდვებიც. კლოპიდოგრელის მოქმედების გვიანმა გააქტიურებამ გამოიწვია მისი დარტყმითი დოზებით მკურნალობის აუცილებლობა დოზით 300 და 600 მგ (წამლით დაფარული სტენტების გამოყენების შემთხვევაში). გენეტიკურად გამოვლენილი CYP-იზოფერმენტის აქტივობის ვარიაბელობის საფუძველზე გამოვლონდა სხვადასხვა კლინიკური რეაქცია სხვადასხვა პაციენტებში. P2Y12 რეცეპტორების შეუქცევად მოდიფიკაციასთან დაკავშირებით კლოპიდოგრელის გამოყენების ფონზე აღინიშნება სისხლდენების რისკის ზრდა პაციენტებში, რომელთაც უტარდებათ კორონარული შუნტირების ოპერაცია . გარდა ამისა, გამოვლინდა მრავალრიცხოვანი მედიკემენტური ზემოქმედება, რაც ამცირებს კლოპიდოგრელის აქტიური მეტაბოლიტების პროდუქციას. ზემოაღნიშნული პირობების არსებობამ განაპირობა ახალი ანტითრომბოციტული პრეპარატების შემუშავება და გამოყენება მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობისას.

ერთ-ერთ ახალ ანტითრომბოციტულ პრეპარატს წარმოადგენს P2Y12 ადენოზინის რეცეპტორების არათიენოპირიდინის შექცევადი აგონისტი ტიკაგრელორი.

ტიკაგრელორი არის პერორალური ანტიაგრეგანტი, რომელიც გამოიყენება მწვავე კორონარული სინდრომის სამკურნალოდ და ციკლოპენთილტრიაზოლოპირიდინების ქიმიური კლასის პირველი წარმომადგენელია. ტიკაგრელორი P2Y12 რეცეპტორების აქტიური შექცევადი ინჰიბიტორია, რომელიც არ საჭიროებს აქტიურ ფორმაში ბიოტრანსფორმაციას. უმსხვილესი კვლევა, რომელმაც ცხადყო ტიკაგრელორის უპირატესობა კლოპიდოგრელთან შედარებით არის კვლევა PLATO (Platelet Inhibitions and Platelet Outcomes) [51]. მასში მონაწილეობდა 18 624 პაციენტი, რომლების რანდომიზებულ იყვნენ 2 ჯგუფად: ღებულობდნენ კლოპიდოგრელს (დასატვირთი დოზით 300-600 მგ, შემდომ 75მგ-ზე გადასვლით) და ტიკაგრელორს (დასატვირთი დოზით 180 მგ, შემდგომ 90 მგ დღეში 2-ჯერ) აცეტილსალიცილის მჟავასთან 75-100 მგ

კომბინაციაში. აცეტილსალიცილის მჟავას დასატვირთი დოზა იმ პაციენტებში, რომლების მას მანამდე არ იღებდნენ, შეადგენდა 325 მგ, რომელსაც ისინი ღებულობდნენ სტენტირებიდან 6 თვის განმავლობაში. კვლევაში ჩართული იყვნენ პაციენტები, რომლების ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ დიაგნოზით მწვავე კორონარული სინდრომი (ST სეგმენტის ელევაციით ან ელევაციის გარეშე), რომლებსაც უნდა ჰქონოდათ მინიმუმ 2 დამატებითი ჩართვის კრიტერიუმი: ST სეგმენტის იშემიური ცვლილებები, ბიომარკერების დადებითი შედეგები, რაც მიოკარდიუმის ნეკროზულ ცვლილებებზე მეტყველებს, ან ერთ-ერთი რისკ-ფაქტორი: ასაკი 60 წელს ზემოთ, ანამნეზში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი და კორონარული შუნტირების ოპერაცია, კორონარული არტერიების დამტკიცებული ათეროსკლეროზი 50% მეტი სტენოზით მინიმუმ 2 სისხლძარღვში, ანამნეზში გადატანილი იშემიური ინსულტი ან გარდამავალი ტრანზიტული იშემიური შეტევა, სამილე არტერიების 50%-ზე მეტი შევიწროვება ან ცერებრული არტერიების რევასკულარიზაციის პროცედურა, შაქრიანი დიაბეტი, ქვემო კიდურების სისხლძარღვების მობლეთირებელი ათეროსკლეროზი, თირკმლების ქრონიკული უკმარისობა. პაციენტებს მწვავე კორონარული სინდრომით (ST სეგმენტის ელევაციით) რთავდნენ კვლევაში, თუ ეკგ-ზე რეგისტრირდებოდა ST სეგმენტის ელევაცია მინიმუმ 1 მმ, მინიმუმ 2 განხრაში, ან დარეგისტრირდა პირველად აღმოცენებული ჰისის კონის მარცხენა ფეხის ბლოკადა და არ ჰქონდათ ჩატარებული თრომბოლიზისი. ამგვარად, კვლევაში იყვნენ ჩართული პაციენტები მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე საშუალო და მაღალი რისკით, დაგეგმილი კონსერვატორული ან ინვაზიური მკურნალობის ტაქტიკით, ან პაციენტები მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით დაგეგმილი კორონარული ანგიოპლასტიკით. მკურნალობა გრძელდებოდა 6-12 თვე, საშუალოდ- 9 თვე.

მე-12 თვისთვის ფასდებოდა პირველადი საბოლოო წერტილები (სიკვდილი, გამოწვეული გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან

იშემიური ინსულტი), რომლებმაც შეადგინეს ტიკაგრელორის ჯგუფში 9.8% შედარებით კლოპიდოგრელის ჯგუფთან 11.7% ($p < 0,001$). მეორადმა საბოლოო წერტილებმა, მიოკარდიუმის ინფარქტმა ტიკაგრელორის ჯგუფში შეადგინა 5.8% კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით, რომლის მაჩვენებელიც იყო 6.9% ($p = 0,005$) და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეულმა სიკვდილობა შეადგინა 4%, შედარებით 5.1% ($p = 0,0001$). სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება ორ ჯგუფს შორის იშემიური ინსულტის აღმოცენების თვალსაზრისით დარეგისტრირებული არ იქნა (1.5% ტიკაგრელორის ჯგუფში, კლოპიდოგრელის ჯგუფის 1.3% შედარებით; $p = 0,22$). გარდა ამისა, ტიკაგრელორის ჯგუფში დაფიქსირდა სიკვდილობის შემცირება (4,5%), კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით (5,9%; $p < 0,001$). იშემიური გართულებების სიხშირის შემცირება პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით ტიკაგრელორის ჯგუფში აღინიშნებოდა დიაბეტური სტატუსისა და გლიკემიური კონტროლისგან დამოუკიდებლად დიდ სისხლდენების რაოდენობის ზრდის გარეშე. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტების ცალკეული ქვეჯგუფების ანალიზისას, რომლებიც იღებდნენ ტიკაგრელორს, სიკვდილობის მაქსიმალური შემცირება აღინიშნა იმ პაციენტებში, რომელთა გლიკირებული ჰემოგლობინის დონე აღემატა 6%.

ტიკაგრელორის მიღების თავისებურებები პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით მკურნალობისას კონსერვატული ტაქტიკით

კვლევა PLATO-ს ერთერთი მიმართულება [52], რომელიც შეისწავლიდა ტიკაგრელორისა და კლოპიდოგრელის ეფექტურობას პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით დაგეგმილი მკურნალობისას კონსერვატული ტაქტიკით, მოიცავდა 5216 პაციენტს, რომელთა 91.6%-ს დიაგნოსტირებული ჰქონდათ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე, ხოლო 8.4% აღინიშნებოდათ მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციით. პირველადი კომბინირებული საბოლოო წერტილის რეგისტრაციის სიხშირე, რომელიც

შედგებოდა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებისგან, მიოკარდიუმის ინფარქტისგან და იშემიური ინსულტისგან, ტიკაგრელორის ჯგუფში იყო უფრო დაბალი, კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით (12 და 14,3% შესაბამისად; $p=0,04$). დიდი სისხლდენების სიხშირე (11,9 და 10,3% შესაბამისად; $p=0,08$) და იმ სისხლდენების სიხშირე, რომლებიც არ იყო კავშირში კორონარულ შუნტირებასთან (4,3 და 3,1% შესაბამისად; $p=0,10$), ტიკაგრელორის ჯგუფში მცირედ აღემატებოდა კლოპიდოგრელის ჯგუფს, თუმცა განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი.

ტიკაგრელორი პაციენტებში ინვაზიური მკურნალობის ტაქტიკით

PLATO-ს ყველა პაციენტს, რომლებიც უკვე იყვნენ რანდომიზირებული და დებულობდნენ კლოპიდოგრელსა ან ტიკაგრელორს, დაგეგმილი კორონარული ანგიოპლასტიკით რანდომიზაციიდან 24 საათის განმავლობაში მიეცათ კლოპიდოგრელის დამატებითი დასატვირთი დოზა 300 მგ, ან ტიკაგრელორი 90 მგ. სტენტების თრომბოზის დონე, PLATO-ს კვლევის თანახმად ნაკლები იყო ტიკაგრელორის ჯგუფში (1,3%), კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით (1,5%; $p<0,01$).

ტიკაგრელორი და კორონარული შუნტირების ოპერაცია

PLATO-ს კვლევაში ყველა პაციენტს, რომლებსაც გეგმიურად უტარდებოდათ კორონარული შუნტირების ოპერაცია, რეკომენდებული ჰქონდა კლოპიდოგრელის მოხსნა ოპერაციამდე 5 დღით ადრე, ხოლო ტიკაგრელორი იხსნებოდა ოპერაციამდე 24-72 საათით ადრე. პაციენტთა 6.8%-ს, რომელთაც ჩაუტარდათ კორონარული შუნტირების ოპერაცია, აღენიშნათ საერთო სიკვდილობის შემცირება (4,7 და 9,7%; $p<0,01$), გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად სიკვდილობის შემცირება (4,1 და 7,9%; $p<0,01$) და სხვა მიზეზით გამოწვეული სიკვდილობის შემცირება (0,7 ი 2,0%;

p=0,07) ტიკაგრელორის ჯგუფში კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით. ამის პარალელურად, ჯგუფებს შორის არ დარეგისტრირებულა სისხლდენის სიხშირის სხვაობა, რომელიც უკავშირდებოდა ქირურგიულ ჩარევას [53]. აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ პრეპარატის ინსტრუქციაში მითითებულია მისი მოხსნის რეკომენდაცია ოპერაციამდე 7 დღით ადრე.

ანტირომბოციტული მედიკამენტების სავარაუდო გვერდითი ეფექტების პრევენცია.

ნებისმიერი ანტირომბოციტული პრეპარატის ძირითად გვერდით მოვლენას წარმოადგენს სისხლდენა. ახალი ანტირომბოციტული პრეპარატების გაჩენასთან ერთად, რომლებიც ხასიათდებიან უფრო მაღალი ანტირომბოციტული პოტენციალით, რეგისტრირდება სისხლდენების რაოდენობის ზრდის ტენდენცია.

PLATO-ს კვლევაში ტიკაგრელორისა და კლოპიდოგრელის ჯგუფებს შორის სტასტიკურად მნიშვნელოვანი დიდი სისხლდენების სიხშირე არ დაფიქსირებულა (11,6% და 11,2% შესაბამისად; p=0,43). მიუხედავად ამისა, დიდ სისხლდენების სიხშირე, რომელიც არ იყო დაკავშირებული კორონარულ შუნტირებასთან, ტიკაგრელორის ჯგუფში აღინიშნებოდა უფრო ხშირად (4,5%), ვიდრე კლოპიდოგრელის ჯგუფში (3,8%; p=0,03), განსაკუთრებით 30-დღიანი მკურნალობის შემდეგ. კომბინირებული საბოლოო წერტილი, რომელიც შედგება დიდი და მცირე სისხლდენებისგან, აგრეთვე უფრო მაღალი იყო ტიკაგრელორის შემთხვევაში (16,1%), შედარებით კლოპიდოგრელთან (14,6%; p=0,03). კორონარულ შუნტირებასთან დაკავშირებული დიდი სისხლდენების რაოდენობა არაერთხელ (16.1%) იცვლებოდა ამ ორ ჯგუფს შორის (7.4% ტიკაგრელორის ჯგუფში და 7.9% კლოპიდოგრელის ჯგუფში; p=0,32). ფატალური სისხლდენების თვალსაზრისით დიდ განსხვავება ჯგუფებს შორის არ დაფიქსირებულა (0.3% ორივე ჯგუფში) [54].

PLATO-ს კვლევაში მყოფ პაციენტების გარკვეულ ჯგუფს (ჩრდილო ამერიკელი პაციენტების კოჰორტა), რომელიც შედგებოდა 1413 პაციენტისგან, პირველადი

საბოლოო წერტილი ტიკაგრელორის ჯგუფში რეგისტრირდებოდა უფრო ხშირად, ვიდრე კლოპიდოგრელის ჯგუფში (12,6 და 10,1% შესაბამისად). განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. მიღებული შედეგები იქცა ღრმა ანალიზის საფუძვლად. დადგინდა, რომ მოცემული ჯგუფი შეადგენს პაციენტთა საერთო ჯგუფის 7.5%.

ანტიაგრეგანტების მიმართ რეზისტენტობა

ანტიაგრეგანტების მიმართ მდგრადობა გამოიხატება ან თრომბოციტების აგრეგაციის არასაკმარისი ინჰიბირებით, ან გულ-სისხლძარღვთა შემთხვევების რეციდივით ანტიაგრეგანტის თერაპიულ დოზაზე. ლაბორატორიული რეზისტენტობა დამყარებული იმაზე, რომ აღინიშნება ტრომბოციტების მაღალი რეაქტიულობა, კლინიკური რეზისტენტობა კი გამოიხატება იშემიური შემთხვევების რეციდივში

[55,56] .

კლოპიდოგრელის მიმართ რეზისტენტობა ფართოდ აღიარებული მოვლენაა, 15-30% პაციენტების თერაპიულ დოზაზე აღინიშნებათ თრომბოციტების არასაკმარისი ინჰიბირება. კლოპიდოგრელზე ცუდმა პასუხმა მიიყვანა კლინიკისტები კვლევამდე რომლის მიზანი გახდა რეზისტენტობის გენეზის და საბაზისო თერაპიასთან კორელაციის გარკვევა, აგრეთვე გამოინახოს ამ პრობლემის მოგვარების გზა: პრეპარატის დოზის გაზრდის ან სხვა ანტიაგრეგანტის დანიშვნის გზით [57] .

დადგენილია კლოპიდოგრელის რეზისტენტობის რამოდენიმე მიზეზი: არაადექვატური დოზირება, პრეპარატის შეწოვის დარღვევა, მედიკამენტების ურთიერთქმედება და გენეტიკური პოლიმორფიზმი [58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68] .

არაადექვატური დოზირება შეიძლება იყოს მიზეზი პაციენტებში ჭარბი წონით, ცუდი შეწოვა აღინიშნება პაციენტებში კარდიოგენული შოკით ან P -გლიკოპროტეინის გადამტანის ფუნქციის დაკარგვით. [69,70,71,72] .

პაციენტების სხვა კონტიგენტს რომელსაც აღენიშნებათ არაადექვატური პასუხი კლოპიდოგრელით თერაპიაზე, შეადგენენ პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით და ინსულინორეზისტენტობით [73,74]. ასეთ პაციენტებში დარღვეულია ინსულინის ინჰიბიციის ეფექტი თრომბოციტების აგრეგაციაზე. კლოპიდოგრელის მიმართ რეზისტენტობის მნიშვნელოვანი კომპონენტი არის მედიკამენტების ურთიერთქმედება. სტატინები, პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორები, კეტოკონაზოლი, ერთრომიცინი ურთიერთქმედებენ სხვადასხვა CYP ფერმენტებთან და ამით ამცირებენ კლოპიდოგრელის აქტიურ მეტაბოლიტად გარდაქმნას [75,76,77,78,79]. ფერმენტები რომლებიც მონაწილეობენ კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმში: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5, CYP2C19,- და მათი გენები განლაგებულია 10 ქრომოსომაზე, CYP2C19 არის ყველაზე მნიშვნელოვანი ფერმენტი, რომელიც მონაწილეობს კლოპიდოგრელის მოტაბოლიზმში. 1 ალელი დაკავშირებულია სრულ აქტივობასთან მაშინ როდესაც 2 და 3 ალელი დაკავშირებულია არის რეზისტენტული კლოპიდოგრელის მიმართ. ალელები, რომლებიც ამცირებს კლოპიდოგრელის ფუნქციას, გვხვდება აზიის ხალხებში და ნაკლებად კავკასიურ რასაში.

პრასუგრელის მიმართ რეზისტენტობა არ არის გავრცელებული და პაციენტების მხოლოდ 6% ია. კლოპიდოგრელიდან განსხვავებით, პრასუგრელის მეტაბოლიზმი დამოკიდებულია ძირითადად CYP2C19 და CYP3B6 ფერმენტებზე და ნაკლებად არის დამოკიდებული CYP2C 9 და CYP2C19-ზე. [80,81,82,83]. პრასუგრელის მეტაბოლიზმი ხორციელდება ერთ ეტაპად, მაშინ როდესაც კლოპიდოგრელის მეტაბოლიზმი 2 ეტაპიანია. ეს განსხვავება მეტაბოლიზმში და პრასუგრელის მოქმედების სიძლიერე ამცირებს მის მიმართ, რეზისტენტობას. პაციენტები, რომლებიც რეზისტენტული არიან კლოპიდოგრელის მიმართ აჩვენებენ თრომბოციტების კარგ ინჰიბიციას პრასუგრელით მკურნალობის ფონზე. [85,85,86,87]. პრასუგრელის მიმართ რეზისტენტობის შესაძლო მიზეზები შეიძლება იყოს მედიკამენტის მიმართ ცუდი ამყოლობა (კომპლაენსი), ცუდი შეწოვა კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან და მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება. [88,89,90].

ტიკაგრელორი მეტაბოლიზდება ფერმენტ CYP3A4- ციტოქრომაზის დახმარებით, რასაც მივყავართ უფრო სწრაფ და უფრო ძლიერ ანტიაგრეგანტულ ეფექტამდე კლოპიდოგრელთან შედარებით. ტიკაგრელორის ეფექტურობა დამტკიცებულია პაციენტებთან, რომლებსაც აღენიშნათ რეზისტენტობა კლოპიდოგრელის და პრასუგრელის მიმართ. [91,92].

ანტიაგრეგანტების კლინიკური კვლევები

კვლევა Antithrombotic trialists Collaboration [93]. მეტა-ანალიზმა აჩვენა, რომ მონოთერაპია სხვადასხვა ანტირომბული მედიკამენტებით და, პარველ რიგში- ასპირინით (დოზით 75-100 მგ დღეში) მაღალი რისკით პაციენტებთან ამცირებს გულ-სისხლძარღვთა გართულებების (მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი, სიკვდილობა) რიცხვს 25%-ით პლაცებოსთან შედარებით. დამტკიცებულია აგრეთვე ასპირინით მეორადი პროფილაქტიკის სარგებელი პაციენტებში სტაბილური სტენოკარდიით, იშემიური ინსულტი/ტრანზიტორული იშემიური შეტავით, არასტაბილური სტენოკარდიით/ მიოკარდიუმის ინფარქტით პაციენტებში. პირველადი პროფილაქტიკის მიზნით მისი გამოყენება საექვო არტერიული ჰიპერტენზიით პაციენტებში . ასპირინის პირველადი პროფილაქტიკის მიზნით გამოყენებამ დაახლოებით 7 წლის განმავლობაში, 95000 პაციენტთან შეამცირა სისხლძარღვოვანი გართულებების რისკი 12%-თ 6 კლინიკურ კვლევაში [94]. ეს ეფექტი მიღწეულ იქნა არაფატალურ ინფარქტის რისკის შემცირების მხრივ, მაგრამ სარწმუნოდ არ შემცირებულა ინსულტის და სისხლძარღვოვანი სიკვდილობის სიხშირე. ასპირინით მკურნალობის ფონზე იზრდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტიდან სისხლდენის რისკი წელიწადში 0,07 დან 0,1%-მდე. ასე რომ, მისი სარგებლის და რისკის შეფარდება დაახლოებით 1-ის ტოლია და მისი ფართოდ გამოყენება პაციენტებში გულ-სისხლძარღვთა გართულებების დაბალი რისკით არ არის მიზანშეწონილი.

კვლევაში CURRENT-OASIS შედარებულ იქნა კლოპიდოგრელის ჩვეულებრივი დასატვირთი დოზა 300 მგ მის გაორმაგებულ დოზასთან 600 მგ მწვავე კორონარული

სინდრომით პაციენტებთან. კონტინგენტის შესწავლა არ დაფიქსირდა ცვლილება ჯგუფებს შორის, როგორც პირველადი საბოლოო წერტილების (გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი) ისე კომბინირებული საბოლოო წერტილების მხრივ. თუმცა ქვეჯგუფში, სადაც ჩატარდა კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია პაციენტებთან, რომლების იღებდნენ კლოპიდოგრელის ორმაგ დოზას, სტენტის თრომბოზის რიცხვი სარწმუნოდ შემცირდა [95].

კვლევაში TRITON-TIMI 38 trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) შედარდა პრასუგრელი (დასატვირთი დოზა 60 მგ, შემდგომ შემანარჩუნებელი დოზით 10 მგ დღეში) და კლოპიდოგრელი (დასატვირთი დოზა 300 მგ, შემდგომი ძირითადი დოზით 75 მგ დღეში) პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით, რომელთაც ჩატარდათ კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია. პრასუგრელით თერაპიამ, კლოპიდოგრელთან შედარებით მნიშვნელოვნად შეამცირა იშემიური შემთხვევების რიცხვი (9,9 და 12,%, $P < 0,001$), მათ შორის, სტენტის თრომბოზის, თუმცა გაიზარდა სისხლდენების რისკი კლოპიდოგრელთან შედარებით (2,4 და 1,8%), მათ შორის-ფატალური სისხლდენების [96]. სხვა კვლევაში, სადაც ჩართული იყვნენ პაციენტები დიაგნოზით არასტაბილური სტენოკარდია და მიოკარდიუმის ინფარქტი ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე და პაციენტებს არ უტარდებოდათ კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია, პრასუგრელით თერაპიას არ ახლდა საბოლოო წერტილების (გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილობა, მიოკარდიუმის ინფარქტი ან ინსულტი) სარწმუნო შემცირება კლოპიდოგრელთან მიმართებაში, მაგრამ გამოიწვია სისხლდენების რიცხვის მატება [97]. პრასუგრელი კლოპიდოგრელზე ეფექტურია სისხლდენის რისკის გაზრდის გარეშე, პაციენტებში მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტით ST სეგმენტის ელევაციით [98,99].

კლინიკური კვლევებით ნაჩვენებია, რომ პაციენტები გულ-სისხლძარღვთა გართულებების მაღალი რისკით საჭიროებენ ორმაგ ანტითრომბოციტულ თერაპიას (ასპირინით და P2Y12 რეცეპტორის ინჰიბიტორით).

კვლევაში CURE შეფასდა კლოპიდოგრელის და ასპირინის კომბინირებული თერაპიის ეფექტურობა მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში ST-სეგმენტის ელევაციის გარეშე, კვლევაში ჩართულ იყო 12562 პაციენტი [100]. ორმაგმა ანტითრომბოციტულმა თერაპიამ აღნიშნულ კვლევაში მნიშვნელოვნად და სარწმუნოდ შეამცირა პირველადი საბოლოო წერტილების რისკი (არაფატალური მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი და გულ-სისხლძარღვთა სიკვდილობა) ასპირინით მონოთერაპიასთან შედარებით (9,3% და 11,4%, $P < 0,001$). თუმცა, გაიზარდა დიდი სისხლდენების სიხშირე, მაგრამ კომბინირებული ანტითრომბოციტული თერაპიის სარგებელი მნიშვნელოვნად აჭარბებდა ჰემორაგიული გართულებების განვითარების რისკს). ორმაგი ანტიტრომბოციტულ თერაპიის ეფექტურობა მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში რომელთაც ჩაუტარდათ კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია, ნაჩვენებია ამავე კვლევაში [101]. ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის ეფექტურობა დამტკიცებულია კვლევაში (CREDO) გეგმიური კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის შემდეგ, ასევე მწვავე ეკორონარული სინდრომით პაციენტებში ST სეგმენტის ელევაციით კვლევებში -COMMIT , CLARITY [102,103].

კვლევაში CHARISMA - ორმაგი ანტითრომბოციტული თერაპიის უპირატესობა ასპირინთან შედარებით იყო მცირე და მისი ნიველირება მოხდა პაციენტებში დიდი სისხლდენების რაოდენობის გარდით [104].

ჩამოთვლილი კვლევების შედეგებმა ხელი შეუწყო ორმაგი თრომბოციტული თერაპიის რეკომენდაციას ასპირინით და კლოპიდოგრელით, არასასურველი გამოსავლის პროფილაქტიკის მიზნით მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში (ST სეგმენტის ელევაციით ან მის გარეშე), მიუხედავად იმისა, ინვაზიურია მკურნალობის ტაქტიკა თუ მედიკამენტური, აგრეთვე გეგმიური კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის დროს.

იყო მცდელობა კლოპიდოგრელის დასატვირთი დოზის (600 მგ პირველ დღეს, შემდეგ პირველი 7 დღე 150 მგ/დღეში) გაზრდის გზით მწვავე კორონარული სინდრომის გამოსავლის გაუმჯობესების. მიუხედავად იმისა, რომ აღნიშნულმა თერაპიამ მოახდინა

თრომბოციტების აგრეგაციის უფრო ძლიერი დათრგუნვა, კვლევაში OASIS7, რომელიც ჩატარდა 25087 პაციენტთან მწვავე კორონარული სინდრომით, მას არ გამოუვლინდა უპირატესობა ასპირინის და კლოპიდოგრელის სტანდარტულ დოზასთან შედარებით არასასურველი გამოსავლის პროფილაქტიკის მხრივ 30 დღის განმავლობაში (4,4% და 4,2%, შესაბამისად $P < 0,370$) პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით. გაზრდილი დასატვირთი დოზის ფონზე შემცირდა კომბინირებული საბოლოო წერტილების, ასევე მიოკარდიუმის ინფარქტის და სტენტის თრომბოზის სიხშირე (42%), პაციენტებში რომელთაც ჩაუტარდათ კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია [105]. აღნიშნული კვლევების საფუძველზე დადგინდა, რომ ასპირინის და კლოპიდოგრელის სტანდარტული დოზა 300/75 მგ უზრუნველყოფს ეფექტურობის და უსაფრთხოების მაქსიმალურ ოპტიმალურ ბალანსს. კლოპიდოგრელის დოზის გაზრდა კი გამართლებულია იმ შემთხვევაში, თუ იგეგმება ინვაზიური მკურნალობა. გეგმიური კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის დროს კლოპიდოგრელი ინიშნება სტანდარტული დოზით.

სხვა მედიკამენტებთან შეთავსება

PLATO-ს კვლევიდან გამოირიცხა ის პაციენტები, რომლებიც ღებულობდნენ შემდეგ მედიკამენტებს: ციტოქრომ-CYP3A4 ინჰიბიტორები (მაგ., კეტოკონაზოლი), მათი ინდუქტორები (მაგ., რიფამპიცინი), ან ციტოქრომ-CYP3A4 პრეპარატები-სუბსტრატები მცირე თერაპიული ინდექსით (მაგ., ციკლოსპორინი). ჩამოთვლილი პრეპარატები შევიდა ტიკაგრელორის ინსტრუქციაში, როგორც დაუშვებელი ტიკაგრელორთან კომბინაციაში [106]. ტიკაგრელორი ზრდის სისხლში იმ პრეპარატების კონცენტრაციას, რომლებიც მეტაბოლიზდება ციტოქრომ-CYP3A4 მიერ, მაგალითად, სიმვასტატინის.

ტიკაგრელორის გამოყენების შეზღუდვა და გვერდითი მოვლენები

ღვიძლის ან თირკმელების უკმარისობის დროს ტიკაგრელორის დოზის კორექცია საჭირო არ არის, მაგრამ მისი გამოყენება უკუნაჩვენებია მძიმე თირკმელების უკმარისობისას. ქოშინი წარმოადგენს ყველაზე ხშირ (15%-მდე) გვერდით ეფექტს ტიკაგრელორის მიღებისას. იგი აღმოცენდება, როგორც წესი, მკურნალობის დაწყებიდან ერთი კვირის შემდეგ და ატარებს როგორც გარდამავალ, ისე მუდმივ ხასიათს (პრეპარატის მოხსნის მომენტამდე). ქოშინი დაკავშირებულია ადენოზინის მომატებულ კონცენტრაციასთან, რომელიც ააქტივებს ადენოზინის AT1-რეცეპტორებს. დაადგინეს, რომ ტიკაგრელორს შეუძლია ნუკლეოზიდური ცილების- ადენოზინის გადამტანების - ინჰიბირება, რაც ზრდის მათ კონცენტრაციას სისხლში. მაგრამ, მიუხედავად ამისა, ასაკოვან პაციენტებში ბრონქული ასთმითა და ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადებით, ტიკაგრელორი არ იწვევს ბრონქოსპაზმს. მაგრამ, რადგან გულის იშემიური დაავადების დროს მაღალია გულის უკმარისობის ჩამოყალიბების რისკი, პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ქოშინი, აუცილებელია მისი ეტიოლოგიის ვერიფიკაცია [107]. ადენოზინის მომატებულ კონცენტრაციასთან დაკავშირებულია ისეთი გვერდითი მოვლენები, როგორც არის შარდმჟავას (0,6 მგ/დლ-მდე ტიკაგრელორის და 0,2 მგ/დლ-მდე კლოპიდოგრელის მიღების ფონზე) და კრეატინინის დონის მატება (პაციენტთა 7,4% აღენიშნა 50%-ზე მეტი მატება ტიკაგრელორის მიღების ფონზე, კლოპიდოგრელის ჯგუფთან შედარებით, სადაც ამ მაჩვენებელმა შეადგინა 5.9% კლოპიდოგრელის შემთხვევაში). ადენოზინით AT2-რეცეპტორების სტიმულაციის შედეგად ძლიერდება პურიული ცვლა და ნელდება შარდმჟავას ტრანსპორტი. პოდაგრას (ნიკრისის ქარის) აღმოცენების სიხშირე ტიკაგრელორის მიღების ფონზე იყო დაბალი და არ განსხვავდებოდა კლოპიდოგრელის ჯგუფისგან [108].

გარდა ამისა, PLATO-ს კვლევის მიმდინარეობისას ტიკაგრელორის მიღების ფონზე აღინიშნა ბრადიკარდიისა და სინოატრიული პაუზების ეპიზოდები, ხანგძლივობით >3

წმ. მიღებული შედეგები აგრეთვე აიხსნება ადენოზინის მომატებული კონცენტრაციის მაინჰიბირებელი მოქმედებით სინოატრიულ კვანძზე და ატრიოვენტრიკულური კვანძის აქტივობაზე. პაციენტები ბრადიარითმიის ჩამოყალიბების რისკით კვლევადან ირიცხებოდნენ. კვლევის მიმდინარეობისას აღმოჩენილი პაუზები ატარებდა უსიმპტომო ხასიათს, ძირითადად აღმოცენდებოდა ღამის საათებში და ძირითადად აღინიშნებოდა მწვავე კორონარული სინდრომის მწვავე პერიოდში და ელექტროკარდიოსტიმულატორის იმპლანტაციას არ საჭიროებდა.

ანტიაგრეგანტებით მკურნალობის შეფასება

ანტიაგრეგანტებს გააჩნიათ ძირითადი როლი მიოკარდიუმის ინფარქტის და ინსულტის ანტიტრომბოციტული გართულებების მკურნალობის დროს. კლოპიდოგრელი და ასპირინი არიან სტანდარტული ანტიაგრეგანტები, რომელთაც გააჩნიათ ჩვენებების ყველაზე ფართო სპექტრი, რომელშიც შედის ქრონიკული იშემიური დაავადება, ცერებროვასკულური დაავადებები, მწვავე კორონარული სინდრომი (ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე). ფართომასშტაბიან კვლევებში დადგენილია კლოპიდოგრელის უსაფრთხოება და ეფექტურობა. რანდომიზირებულ კლინიკურ კვლევებით დადგინდა, რომ პაციენტები, რომელთაც აქვთ გულსისხლძარღვთა გართულებების განვითარების მაღალი რისკი, საჭიროებენ ინტენსიურ პროფილაქტიკას, პაციენტებს მწვავე კორონარული სინდრომით და ინვაზიური ჩარევით კორონარულ არტერიებზე აუცილებელია დაენიშნოთ ორმაგი ანტიტრომბოციტარული მკურნალობა. თრომბოციტების უფრო მძლავრი და სწრაფი ინჰიბიციის მიზნით საჭირო გახდა ახალი P2Y₁₂-ინჰიბიტორის შექმნა (ტიკაგრელოტი, კანგრელორი, ელინოგრელი).

კლოპიდოგრელი შესწავლილ იქნა ბოლო 15 წლის განმავლობაში 130 მილიონ პაციენტზე. ტიკაგრელორის, როგორც ანტიტრომბოციტული პრეპარატის, ადგილი გადაუდებელ კარდიოლოგიაში ბევრ ფაქტორზეა დამოკიდებული, რაც აგრეთვე

მოიცავს პაციენტის კომპლენსს პრეპარატის ორჯერად მიღებასთან მიმართებაში. მიუხედავად ამისა, მისი ანტირომბოციტული ეფექტი ერთდროულად საერთო სიკვდილობის შემცირებასთან ერთად უდავოა, რაც გახდა ევროპის კარდიოლოგთა საზოგადოების რეკომენდაციებში მისი შეყვანის მიზეზი. ამგვარად, ტიკაგრელორი რეკომენდებულია ყველა პაციენტისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით, რომლებსაც დაგეგმილი აქვთ პირველადი ანგიოპლასტიკა და არ ჩატარებიათ თრომბოლიზისი, აგრეთვე პაციენტებისთვის მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე, საშუალო და მაღალი რისკით, დასატვირთი დოზით 180 მგ, შემდგომი მიღებით 90 მგ დღეში ორჯერ, დაგეგმილი მართვის ტაქტიკის მიუხედავად.

კლოპიდოგრელი დასატვირთი დოზით 300 მგ შემდგომი მიღებით 75 მგ ერთხელ დღეში, რეკომენდებულია იმ პაციენტებისთვის, ვინც ვერ იღებს ტიკაგრელორს (რეკომენდაციის კლასი IA).

ანტირომბოციტული მკურნალობის შერჩევასას გასათვალისწინებელია, რომ ის არა მხოლოდ აუმჯობესებს მკურნალობის შედეგებს, არამედ შეიძლება გამოიწვიოს ჰემორაგიული გართულებები. ამიტომ ორმაგი ანტირომბოციტარული მკურნალობის დანიშვნისას უნდა შეფასდეს მკურნალობის ეფექტურობა და სარგებელი და გათვალისწინებული უნდა იქნას ჰემორაგიული გართულებების რისკი.

ცხოვრების ხარისხის კრიტერიუმები მედიცინაში და კარდიოლოგიაში

მწვავე კორონარული სინდრომი (მკს) მიმდინარეობს როგორც ფსიქოპათოლოგიური დარღვევებს განვიარებით, ისე ცხოვრების ხარისხის შემცირებით [14]. ცხოვრების ხარისხი - ეს არის კატეგორია, რომელიც მოიცავს ჯანმრთელობის მდგომარეობის და ცხოველმყოფელობის პირობების შეთავსებას, რაც იძლევა საშუალებას მიღწეულ იქნას

ფიზიკური, ფსიქიური და სოციალური კეთილდღეობა და თვითრეალიზაცია. ჯანმოს (1999 წ) განმარტებით, ცხოვრების ხარისხი - ეს არის ოპტიმალური მდგომარეობა და ცალკეული ადამიანებისა და მოსახლეობის აღქმა იმისა, თუ როგორ კმაყოფილდება მათი მოთხოვნილებები (ფიზიკური, ემოციური, სოციალური და ა.შ.) და იქმნება თვითრეალიზაციისა და კეთილდღეობის მიღწევის საშუალება. რიგ კვლევებში შესწავლილ იქნა მიოკარდიუმის ინფარქტის მქონე პაციენტების ფსიქოლოგიური თავისებურებანი ჰემოდინამიკური დარღვევებისა [15,16,17] და პოსტინფარქტული პერიოდის მიმდინარეობიდან გამომდინარე [16]. ცხადია, რომ მკურნალობის მეთოდის შერჩევას აუცილებელი ყველა იმ ფაქტორის გათვალისწინება, რომლებიც ზეგავლენას ახდენენ მკურნალობის ეფექტურობის ძირითად მაჩვენებლებზე, მათ შორის პაციენტების ცხოვრების ხარისხზე.

ცხოვრების ხარისხის შეფასების ისტორია იწყება 1947 წლიდან, როდესაც კოლუმბიის უნივერსიტეტის პროფესორმა D.A. Karnovsky გამოაქვეყნა ნაშრომი „ქიმიოთერაპიის კლინიკური შეფასება სიმსივნური დაავადებების დროს“

XXI საუკუნის დასაწყისიდან სამეცნიერო ნაშრომებში ცხოვრების ხარისხის შეფასება და განსაზღვრება გახდა უფრო ზუსტი (health related quality of life, HRQL). დღესდღეისობით ეს არის სანდო, ინფორმაციული და ავადმყოფის ჯანმრთელობის შეფასების ეკონომიური მეთოდი, როგორც ინდივიდუალურ, ისე ჯგუფობროვ დონეზე. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციამ (ჯანმო) მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ცხოვრების ხარისხის სამეცნიერო შესწავლაში და ჩამოაყალიბა ცხოვრების ხარისხის ძირითადი კრიტერიუმები.

1995 წლიდან საფრანგეთში ფუნქციონირებს საერთაშორისო არაკომერციული ორგანიზაცია (International Society of Quality of Live Research- ISOQOL), რომელიც შეისწავლის ცხოვრების ხარისხს და ნერგავს თეზისს, რომ ნებისმიერი მკურნალობის

მიზანს წარმოადგენს ავადმყოფების ცხოვრების ხარისხის მიახლოება პრაქტიკულად ჯანმრთელი ადამიანების ცხოვრების ხარისხთან.

რისთვის ფასდება ცხოვრების ხარისხი

სამედიცინო პრაქტიკაში ცხოვრების ხარისხის შეფასება ხდება სხვადასხვა მიზნით: თანამედროვე კლინიკური მედიცინის მეთოდების ეფექტურობის და სხვადასხვა რეზილიტაციური ტექნოლოგიების შესაფასებლად, პაციენტის სიმძიმის ხარისხის შესაფასებლად, დაავადების პროგნოზის განსაზღვრის და მკურნალობის ეფექტურობის შესაფასებლად. ცხოვრების ხარისხი დამატებითი კრიტერიუმია ინდივიდუალური თერაპიის შერჩევის, შრომისუნარიანობის განსაზღვრის და სამედიცინო დახმარების დანახარჯის და ეფექტურობის შეფასებისთვის. უნდა აღვნიშნოთ, რომ ცხოვრების ხარისხის შეფასება შეიძლება გახდეს აუცილებელი პირობა ფართომასშტაბიანი რანდომიზებული კვლევების ჩატარების 2-4 ფაზისთვის.

ცხოვრების ხარისხი და ფარმაკოეკონომიკური ასპექტები

კარდიოლოგიაში თანამედროვე ფარმაკოეკონომიურმა გამოკვლევებმა და ცხოვრების ხარისხის შეფასებამ ფართო გავრცელება ჰპოვა. K. Wegner -ს თავის მიმოხილვაში , რომელიც ეხება ცხოვრების ხარისხის შეფასებას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების დროს აუცილებლად მიაჩნია ფარმაკოეკონომიური გათვლების ჩატარება ახალი მედიკამენტების ექსპერტიზის დროს. მოყვანილია მონაცემები ასეთი გამოთვლების ჩატარების: მაგ. აგე - ინფიბიტორის გამოყენება გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ამცირებს ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობას და ლეტალობას, რის შედეგადაც ახდენს 5 მილიარდი დოლარის ეკონომიას ამერიკის შეერთებული შტატების მასშტაბით. მაღალტექნოლოგიური ჩარევების გამოყენებაც აგრეთვე უნდა იყოს გამართლებული: მაგ. ცხოვრების ხარისხის და ფარმაკოეკონომიურობის მხრის დამტკიცდა

მაღალსიხშირიანი აბლაციის ეფექტურობა სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდიების დროს პაციენტებში <50 წელზე.

შედეგად არის ვარაუდი, რომ ცხოვრების ხარისხის შეფასება იქნება აუცილებელი კომპლექსური მეთოდი მედიკამენტებზე და კვლევის მეთოდებზე კვლევების ჩატარებისას.

ცხოვრების ხარისხის შეფასება მწვავე კორონარული სინდრომის დროს

მწვავე კორონარული სინდრომის მკურნალობისა და დაავადებაზე ზემოქმედების შეფასების აუცილებლობა საჭიროებს ცხოვრების ხარისხისა და სიმპტომების შკალას (3-5).

ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხის მახასიათებლები შესაძლებლობას იძლევა შევადაროთ ჯანმრთელობა მრავალ დიაგნოსტიკურ ჯგუფში: ფიზიკურ, ფუნქციურ, ფსიქოლოგიურ და სოციალურ ჯგუფებში. სიცოცხლის ხარისხის მახასიათებლების გათვალისწინება მიზანშეწონილია, როდესაც ინტერვენცია ან მკურნალობა რამდენიმე მიზეზითაა ნაჩვენები, მაგალითად, ტკივილის შემსუბუქება და ფიზიკური ფუნქციონირების გაუმჯობესება. ცხოვრების ხარისხის მაჩვენებლები შეიძლება გამოყენებულ იქნას სხვა კლინიკური შედეგების, განსაკუთრებით სიკვდილობის პროგნოზირების, განსაზღვრის, და მკურნალობის ეფექტურობისა ან რენტაბელობის შეფასების მიზნით. ეს მაჩვენებლები უკეთ ასახავს პაციენტზე ორიენტირებულ ყურადღებას, ტრადიციული საბოლოო წერტილებთან შედარებით, როგორცაა ჰოსპიტალიზაცია ან სიკვდილი. მკურნალობა მიზნად ისახავს ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესებას, ასევე სიმპტომების შემცირებას და სიცოცხლის ხანგრძლივობის გაზრდას. ამიტომ ცხოვრების ხარისხის, როგორც პირველადი შედეგის განსაზღვრა გამართლებულია.

თავი 2.

მასალა და კვლევის მეთოდები

კვლევა ჩატარდა აკად. გ ჩაფიძის სახელობის გადაუდებელი კარდიოლოგიის ცენტრში. ჩვენ ჩავრთეთ 104 პაციენტი 2006 წ. ოქტომბრიდან 2008 წ. ივლისამდე. პაციენტები აკმაყოფილებდნენ ჩართვა-გამორიცხვის კრიტერიუმებს და მოწერილი ჰქონდათ ხელი ინფორმირებული თანხმობის ფორმაზე.

კვლევაში ჩაერთვნენ პაციენტები რომლებიც ჰოსპიტალიზებულ იყვნენ მწვავე კორონარული სინდრომის დიაგნოზი ST-სეგმენტის ელევაციით ან ელევაციის გარეშე რომელიც 24 საათის წინ დაიწყო. NSTEMI მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, სამიდან 2 კრიტერიუმის არსებობაა საჭირო: ST-სეგმენტის დეპრესია ან გარდამავალი ელევაცია ≥ 1 წუთში 2 ან მეტი გვერდით განხრაში, მიოკარდიუმის ნეკროზის დადებითი ბიომარკერის არსებობა ან 1 დამატებითი რისკის მაჩვენებლის არსებობა: ასაკი >60 წელზე, მიოკარდიუმის გადატანილი ინფარქტი ან კორონარული არტერიის შუნტირების ოპერაცია ანამნეზში, საძილე არტერიის დაავადება, გადატანილი იშემიური ინსულტი, გარდამავალი იშემიური შეტევა, საძილე არტერიის სტენოზი ან ცერებრული რევასკულარიზაცია, შაქრიანი დიაბეტი, პერიფერიული არტერიის დაავადება ან თირკმელების ქრონიკული დაავადება (თქედ) (კრეატინინის კლირენსი [CrCl] <60 მლ / წთ Cockcroft-Gault განტოლების მიხედვით). მწვავე კორონარული სინდრომის დროს ST-სეგმენტის ელევაციით: 1. ST სეგმენტის პერსისტული ელევაცია 1,0 მმ და მეტი მინიმუმ 2 განხრაში ან ახლად აღმოცენებული ჰისის კონის მარცხენა ფეხის ბლოკი; 2. კორონარული ინტერვენციის (PCI) ჩატარების გადაწყვეტილება. გამორიცხვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა: 1. კლოპიდოგრელის გამოყენების ნებისმიერი წინააღმდეგჩვენება; 2. ფიბრინოლიზური თერაპია კვლევაში ჩართვამდე 24 სთ-ის განმავლობაში; 3. ორალური ანტიკოაგულანტების მიღების საჭიროება; 4. თანმხლები მკურნალობა ციტოქრომ P450 3A-ს ინჰიბიტორით.

პაციენტების კვლევა მოიცავდა: ანამნეზის შეკრებას, კლინიკურ-ლაბორატორიულ და ბიოქიმიურ ანალიზებს და ინსტრუმენტულ გამოკვლევებს, პაციენტების ნაწილს ჩაუტარდათ კორონაროგრაფია და PCI.

მიოკარდიუმის ინფარქტის დიაგნოსტიკა ხდებოდა კლინიკური, ელექტროკარდიოგრაფიული, ლაბორატორიული და ექოკარდიოგრაფიული კვლევების საფუძველზე. კვლევაში ჩართულ პაციენტებში გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტის დეფინიცია ხდებოდა ESC/ACCF/AHA/WHF სამუშაო ჯგუფის მიერ 2007 წელს შემუშავებული მიოკარდიუმის ინფარქტის უნივერსალური დეფინიციის მიხედვით. [109].

მიოკარდიუმის ინფარქტის დეფინიცია: ტერმინი "მიოკარდიუმის ინფარქტი" გულისხმობს მიოკარდიუმის იშემიით გამოწვეულ მიოკარდიუმის ნეკროზს, რასაც თან ახლავს კლინიკური გამოვლინებები.

მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის დიაგნოსტიკური კრიტერიუმებია-კარდიული ფერმენტების დონის მატება და ჩამოთვლილთაგან ერთ-ერთის ან მეტის თანაარსებობა: ახლად განვითარებული იშემიის ეკგ ნიშნები-ST-სეგმენტის და T კბილის ცვლილებები, პათოლოგიური Q -კბილის განვითარება, ST- სეგმენტის ელევაცია 2 ან მეტ განხრაში ან ახლად განვითარებული ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა.

STEMI-ის ეკგ შეფასება გაიდლაინის მიხედვით: ST სეგმენტის ელევაცია $\geq 2\text{მმ}$ -V1-V4 განხრებში და $\geq 1\text{მმ}$ გულმკერდის სხვა განხრებში, მწვავედ განვითარებული ჰისის კონის მარცხენა ფეხის სრული ბლოკადა, გამოხატული ST სეგმენტის დეპრესია V1-V4 განხრებში, რასაც თან ახლავს მაღალი R კბილი მარჯვენა პრეკორდიულ განხრებში და პოზიტიური T კბილები, რაც არის მაჩვენებელი ქეშმარიტი მიოკარდიუმის უკანა კედლის ინფარქტის [110].

ელექტროკარდიოგრამის გადაღება ხდებოდა 12 სტანდარტულ განხრაში ზოგადად მიღებული მეთოდით, 25 მმ/წმ სიჩქარით.

ექოკარდიოგრაფიული კვლევა ტარდებოდა ერთ და ორგანზომილებიან რეჟიმში სტანდარტული მეთოდით. გამოკვლევა ტარდებოდა შემდეგი სტანდარტული პოზიციებიდან: პარასტერნალური გრძელი და მოკლე ღერძი (მიტრალური სარქველის და პაპილარული კუნთების დონეზე), აპიკალური ორ- და ოთხკამერიანი პოზიციებიდან. გამოკვლევას ფასდებოდა მიოკარდიუმის ინფარქტის ლოკალიზაცია და გავრცელება. მიოკარდიუმის ლოკალური კუმშვადობის შეფასება ხდებოდა პარასტერნალურ გრძელ და მოკლე ღერძებზე და აპიკალურ ორ- და ოთხკამერიან პოზიციებში. გამოყენებული იყო ამერიკის გულის ასოციაციის მიერ მოწოდებული მარცხენა პარკუჭის დაყოფა 16 სეგმენტად.

არტერიული ჰიპერტენზიის დიაგნოსტიკა და ხარისხის დადგენა ხდებოდა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ 1999 წ. მოწოდებული რეკომენდაციის საფუძველზე: სისტოლური წნევის სტაბილური მომატება 140 მმვწყსვ და/ან დიასტოლურის – 90 მმ ვწყ სვ-ზე მეტად.

შაქრიანი დიაბეტის დადგენა ხდებოდა ამერიკის დიაბეტოლოგთა ასოციაციის მიერ 1997 წელს მოწოდებული კრიტერიუმების საფუძველზე: 1. შაქრიანი დიაბეტის სიმპტომებს დამატებული სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის მომატება 11 მმოლ/ლ-ზე მეტად დღის ნებისმიერ დროს შემთხვევით განსაზღვრისას; 2. უზმოზე სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის მომატება 7,0 მმოლ/ლ-ზე მეტად; 3. გლუკოზისადმი ტოლერანტობის ტესტის ჩატარებისას სისხლში გლუკოზის დონის მომატება 11,1 მმოლ/ლ-ზე მეტად. ასევე დგინდებოდა შაქრიანი დიაბეტის ტიპები: ტიპი I - ინსულინდამოკიდებული, ტიპი II – ინსულინდამოუკიდებელი.

ზოგადკლინიკური გამოკვლევების გარდა ავადმყოფებს უტარდებოდა

სისხლის ბიოქიმიური გამოკვლევა: ლიპიდური ცვლის მაჩვენებლების (საერთო ქოლესტერინი, მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, ძალიან დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები) განსაზღვრა.

ქოლესტერინის სასურველი კონცენტრაცია სისხლში იყო 5,2 მმოლ/ლ (200 მგ%)-მდე, ზომიერ მომატებად ითვლებოდა 5,2 – 6,2 მმოლ/ლ (200 – 239 მგ%), ძლიერ მომატებად ითვლებოდა ქოლესტერინის კონცენტრაცია სისხლში 6,2 მმოლ/ლ (240 მგ%)-ზე მეტი.

ყველა პაციენტთან კლინიკაში შემოსვლისას სისხლის შრატში ისაზღვრებოდა კრატინინი და ხდებოდა გოგროლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის გამოთვლა MDRD ფორმულით, ისაზღვრებოდა თირკმლის ქრონიკული დაავადების სტადია.

გოგროლოვანი ფილტრაციის სიჩქარის გამოთვლა ხდებოდა შემდეგი ფორმულით:

მამაკაცებისთვის: $186 \times (\text{კრეატინინი სისხლში (მგ/დლ)}^{-1,154}) \times (\text{ასაკი})^{-0,203}$;

ქალებისთვის: $186 \times (\text{კრეატინინი სისხლში (მგ/დლ)}^{-1,154}) \times (\text{ასაკი})^{-0,203} \times 0,742$.

თირკმლის ფუნქცია ითვლებოდა დარღვეულად თუ გოგროლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე იყო ≤ 60 მლ/წთ/1,73 მ².

რითმის და გამტარებლობის დარღვევის შეფასების მიზნით ინტენსიური თერაპიის ბლოკში მიმდინარეობდა ეკგ მონიტორირება 3 არხიანი ეკგ მონიტორით.

გულმკერდის რენტგენოგრაფიული გამოკვლევა ტარდებოდა საჭიროებისამებრ.

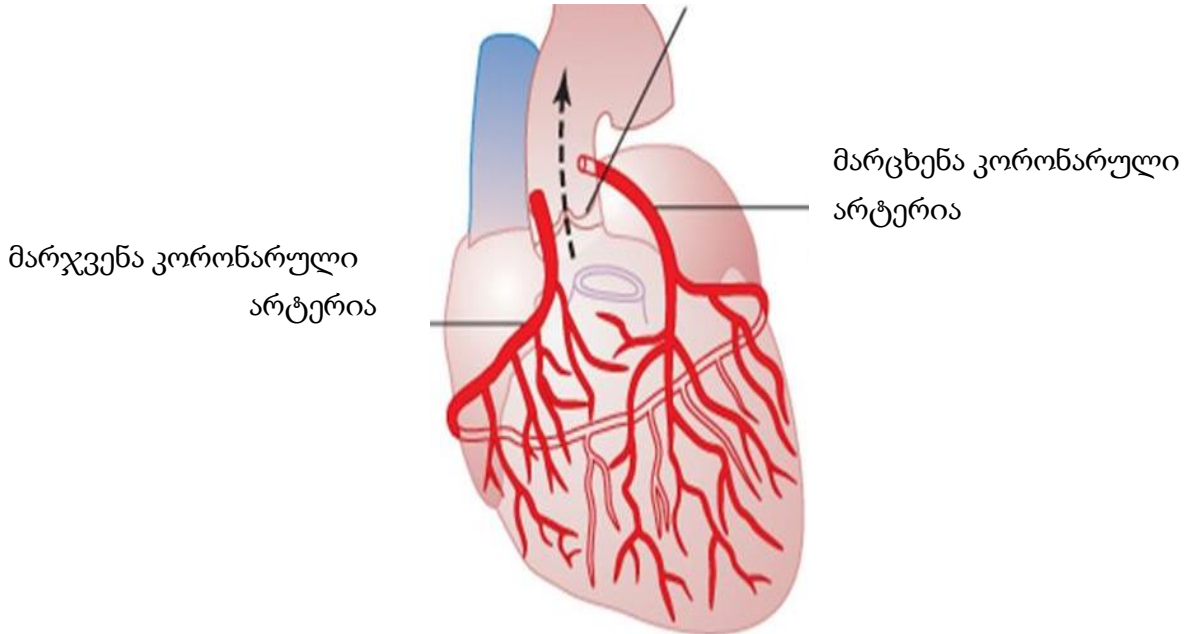
კორონაროგრაფია პაციენტებს უტარდებოდათ აპარატზე "Philips Integris "M. judkins -ის მეთოდით, ტრანსფემორალური მიდგომით. სელდინგერის მეთოდით ხდებოდა ბარძაყის არტერიის პუნქცია, შემდგომი ინტროდიუსერის ჩაყენებით, კორონარული სრტერიების ვიზუალიზაციისთვის გამოიყენებოდა რენტგენოკონსტრასტული ნივთიერება "ულტრავისტი" ("Schering AG", გერმანია).

ინფარქტდამოკიდებული არტერიის ვერიფიცირებას ვახდენდით კლინიკური გაიდლაინის მიხედვით. ცხრილი 9.

ცხრილი-9. ინფარქტდამოკიდებული არტერიის ვერიფიცირება

მიოკარდიუმის ინფარქტის ლოკალიზაცია	კორონარული არტერიის დაზიანების ლოკალიზაცია	ეკგ მონაცემები
წინა კედლის გავრცელებული ინფარქტი	წინა დაღმავალი არტერიის პროქსიმალური ოკლუზია	V2-V6 (I, aVL, V1)
წინა კედლის ძგიდის ინფარქტი	წინა დაღმავალი არტერია, სეპტალური ტოტი	V2,V3 (I, aVL, V1)
მწვერვალის ინფარქტი	წინა დაღმავალი არტერიის პერიფერიული ოკლუზია	V3,V4 ,V5
წინა გვერდითი კედლის ინფარქტი	წინა დაღმავალი არტერია (დიაგონალური ტოტი), შემომხვევი არტერია	V5,V6 (I, aVL)
მიოკარდიუმის ქვემო კედლის ინფარქტი	მარჯვენა კორონარული არტერია (პროქსიმალური ოკლუზია), შემომხვევი არტერია	II,III, aVF, D, V8
მიოკარდიუმის ქვემო გვერდითი კედლის ინფარქტი	შემომხვევი არტერია	II,III, aVF, V5, V6, (D, V8)
მიოკარდიუმის ჭეშმარიტი უკანა კედლის ინფარქტი	შემომხვევი არტერია (გვერდითი ტოტი), წინა დაღმალალი არტერია (პერიფერიული ტოტი)	V1, V2

სურათი 2. კორონარული სისხლის მიმოქცევა



პაციენტებს რანდომიზებულად მიეცათ ტიკაგრელორი (ჯგუფი I) ან კლოპიდოგრელი (ჯგუფი II), სანამ ჩატარდებოდა კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია. დანიშნულ იქნა 180 მგ ტიკაგრელორის დატვირთვით დოზა შემდგომ -90 მგ ტიკაგრელორი ორჯერ დღეში. კლოპიდოგრელის ჯგუფში ჩართული პაციენტები, რომლებიც არ იღებდნენ კლოპიდოგრელს არანაკლებ 5 დღით ადრე, მიეცათ 300 მგ კლოპიდოგრელის დატვირთვით დოზა, შემდეგ გადაყვანილ იქნენ 75 მგ დღეში. სხვები აგრძელებდნენ 75 მგ კლოპიდოგრელის შემანარჩუნებელი დოზის მიღებას. ყველა პაციენტი ღებულობდა აცეტილსალიცილის მჟავას. რეკომენდებული დღიური დოზა შეადგენდა 75-100 მგ დღეში. კვლევის საშუალო ხანგრძლივობამ შეადგინა 11,3 თვე.

მკურნალობის ეფექტურობა და უსაფრთხოება ფასდებოდა ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში და მკურნალობიდან 12 თვის თავზე კომბინირებული საბოლოო წერტილების საფუძველზე, რომელიც მოიცავდა კარდიოვასკულურ ლეტალობას და განმეორებით

იშემიას (რეკურენტული იშემია, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი). ანტითრომბოციტული თერაპიის უსაფრთხოება ფასდებოდა ჰემორაგიული გართულებების სიხშირის საფუძველზე TIMI კრიტერიუმების მიხედვით. ჩვენ განვსაზღვრეთ ძირითადი სიცოცხლის საფრთხის შემცველი სისხლდენები როგორც ფატალური სისხლდენა, ინტრაკრანიალური სისხლდენა, ინტრაპერიკარდიული სისხლდენა ტამპონადით, ჰიპოვოლემური შოკი ან სერიოზული ჰიპოტენზია სისხლდენის გამო, რომელიც მოითხოვდა ქირურგიულ ჩარევას. ჰემოგლობინის დონის ვარდნა 5 მგ/დეცილიტრზე ან მეტი, საჭიროებს არანაკლებ 4 ერთეული ერითროციტული მასის ტრანსფუზიას. ჩვენ განვსაზღვრეთ სხვა დიდი სისხლდენები როგორც სისხლდენები რომლებიც იწვევდნენ კლინიკურად მნიშვნელოვან უუნარობება (მაგ: თვალშიდა სისხლდენა მხედველობის საბოლოო დაკარგვით) ან სისხლდენები, რომლებიც იწვევდნენ ჰემოგლობინის დონის დაცემას 3 ერთეულით და მოითხოვდა 2 ან 3 ერთროციტული მასის ტრანსფუზიას. ჩვენ განსაზღვრეთ მცირე სისხლდენები, როგორც ნებისმიერი სისხლდენა, რომელიც მოითხოვდა სამედიცინო ჩარევას, მაგრამ არ პასუხობდა დიდი სისხლდენების კრიტერიუმებს.

პაციენტების მართვის ტაქტიკის განსაზღვრა ხდებოდა GRACE შკალის საშუალებით, რომელიც დაფუძნებულია კლინიკურ მახასიათებლებზე: ასაკი, გულის შეკუმშვათა სიხშირე, სისტოლური არტერიული წნევა, გულის მწვავე უკმარისობის შეფასება Killip - ით, ცვლილება ელექტროკარდიოგრამაზე, გულის გაჩერება კლნიკაში შემოსვლისას, კარდიული ენზიმების მომატება და კრეატინინის დონე. GRACE - შკალის რისკის სტრატეფიკაციით, ჰოსპიტალში სიკვდილობის და მიოკარდიუმის ინფარქტის რისკი დაბალია თუ არის 1-118 ქულა ანუ სიკვდილობის ალბათობა არის<1%. ეს პაციენტები მკურნალობდნენ კონსერვატულად ინვაზიური ჩარევის გარეშე, საშუალო რისკი არის- 109-140 ქულა, სიკვდილობის ალბათობა 1-3 %. ასეთ პაციენტებს უტარდებოდათ კორონაროგრაფია შემოსვლისას ან გეგმიურ რეჟიმში ჰოსპიტალიზაციის განმავლობაში.

მაღალი რისკი 141-372 ქულა, როდესაც სიკვდილობის ალბათობა არის >3%. ასეთ პაციენტებს უტარდებოდათ კორონაროგრაფია შემოსვლიდან 24 სთ-ის განმავლობაში.

სიცოცხლის ხარისხის შეფასების მიზნით გამოყენებულ იქნა მოკლევადიანი (SF)-36 სამედიცინო კითხვარი.

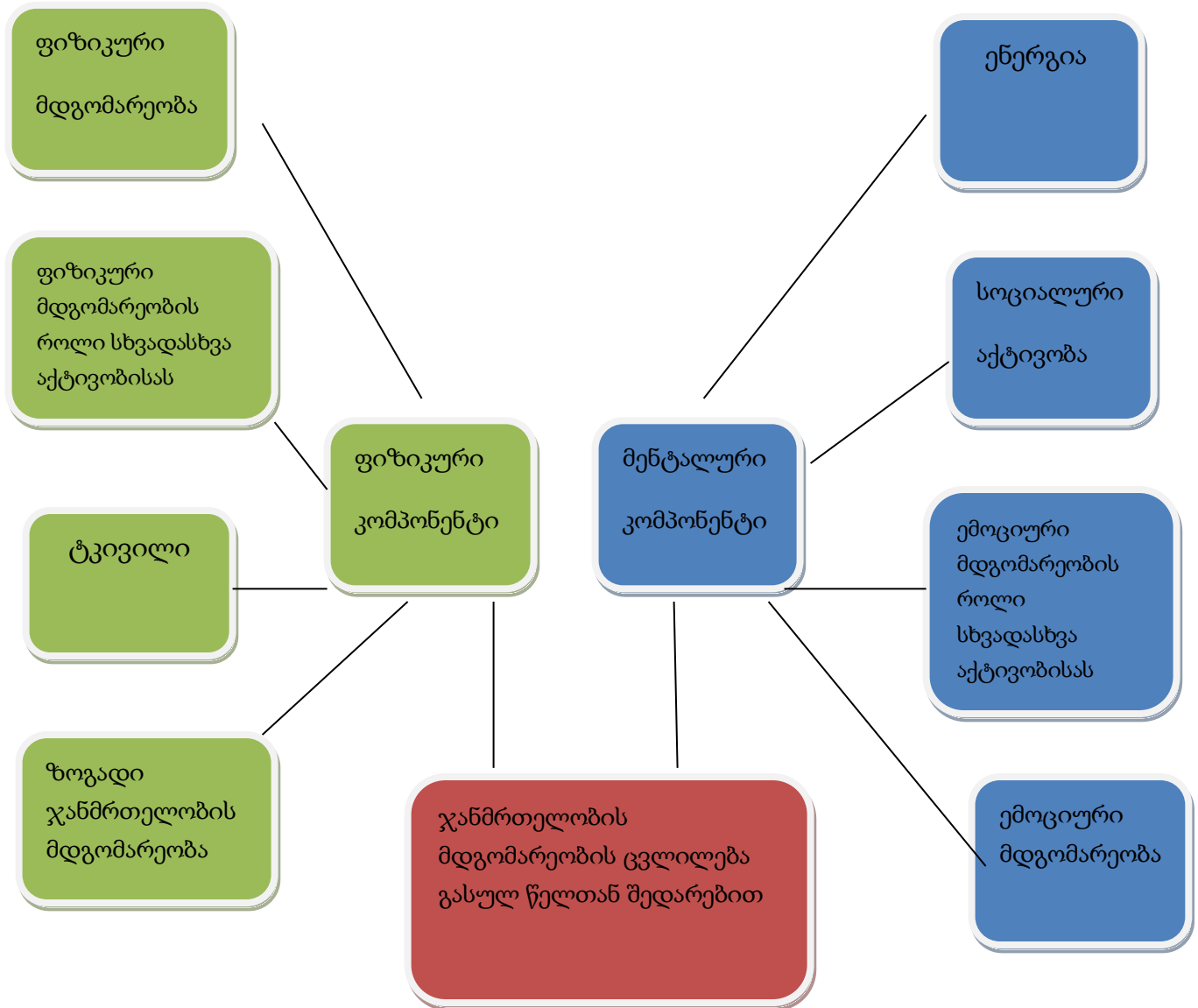
აღნიშნული კითხვარი შემუშავებული იქნა 1992 წელს ამერიკელი ექიმების John E. Ware-ს და Cathy D Sherbourne- ს მიერ ამერიკის სამედიცინო შედეგების ცენტრში. კითხვარი გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში და სამეცნიერო კვლევებში ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობის შეფასების მიზნით.

SF-36 კითხვარი შეიცავს 36 კითხვას 8 დიგნოსტიკური ჯგუფის შესასწავლად, მათ შორის ფიზიკურ ფუნქციონირება (ათი შეკითხვა), სოციალურ ფუნქციონირება (ორი შეკითხვა), ფიზიკურ პრობლემები (ოთხი შეკითხვა), ემოციურ პრობლემები (სამი შეკითხვა), ჯანდაცვა (ხუთი შეკითხვა), ენერგია/სიცოცხლისუნარიანობა (ოთხი შეკითხვა), სხეულის ტკივილი (ორი შეკითხვა), ზოგადი ჯანმრთელობის აღქმა (ხუთი შეკითხვა), ჯანმრთელობის მდგომარეობის ცვლილება გასულ წელთან შედარებით (ერთი შეკითხვა) (6). SWED-QUAL-ის მსგავსად, საბოლოო ქულა გარდაიქმნა 100 პუნქტიან შკალად, სადაც 100 არის საუკეთესო შესაძლებელი ჯანმრთელობა. სურათი-3.

სიცოცხლის ხარისხი განისაზღვრა კლინიკაში შემოსვლისას და მკურნალობის ფონზე 12 თვის შემდეგ. ეს იყო შესაძლებელი პაციენტებისათვის STEMI-თაც, რომლებმაც შეავსეს ეს კითხვარი პირველადი PCI- მდე. ამან გადაადო PCI-ს პროცედურ მხოლოდ 15 წუთით.

სურათი 3

ცხოვრების ხარისხის კითხვარი SF 36



სტატისტიკური ანალიზი. ჯგუფებს შორის შედარება ჩატარდა სტუდენტის t კრიტერიუმით: მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდეგ - სტუდენტის წყვილი ტესტით (**Paired Samples Test**), ტიკაგრელორის ჯგუფსა და კლოპიდოგრელის ჯგუფებს შორის - სტუდენტის ტესტით დამოუკიდებელი ამონარჩევისათვის (**Independent Samples Test**), სადაც დისპერსიების ტოლობას ვსაზღვრავდით ლევენის ტესტით (**Levene's Test for Equality of Variances**). მათემატიკური უზრუნველყოფა განხორციელდა სტატისტიკური პროგრამების პაკეტის SPSS 22-ის გამოყენებით.

თავი 3

საკუთარი კვლევის შედეგები (ცხრილი 10, 11, 12, 13, 14, 15,16,17; გრაფიკი:1,2,3,4,5,6,7;)

ცხრილი 10. პაციენტების საბაზისო მახასიათებლები, სამკურნალო ჯგუფების შესაბამისად

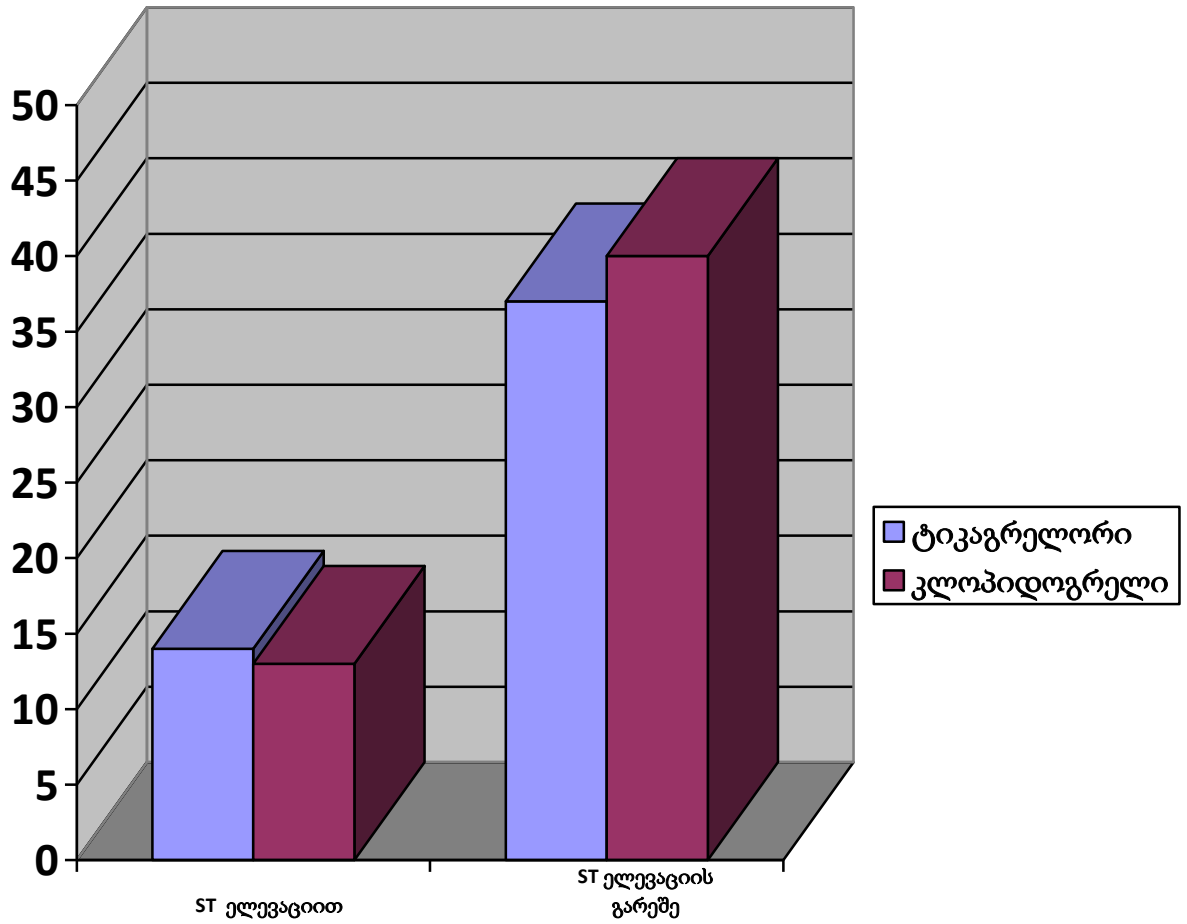
მახასიათებელი	ტიკაგრელორი, I ჯგუფი (N-51)	კლოპიდოგრელი, II ჯგუფი (N-53)
საშუალო ასაკი - წელი	58.0	59.0
ასაკი≥75 წლ-იო./სულ იო (%)	5/51 (9.8)	5/53 (9.4)
მდედრობითი სქესი- იო./სულ იო. (%)	10/51 (19.6)	11/53 (20.7)
სხეულის საშუალო წონა-კგ (დიაპაზონი)	81.0	79.2
გულსისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორი- იო./სულ იო. (%)		
მწეველი	22/51 (43.1)	23/53 (43.3)
არტერიული ჰიპერტენზია	35/51 (68.6)	36/53 (67.9)
დისლიპიდემია	18/51 (35.2)	19/53 (35.8)
შაქრიანი დიაბეტი	10/51 (19.6)	12/53 (22.6)
სხვა ანამნეზი- იო./სულ იო. (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი	12/51 (23.5)	13/53 (24.5)
კორონარული ინტერვენცია	7/51 (13.7)	9/53 (16.9)
კორონარული შუნტირების ოპერაცია	2/51 (3.9)	2/53 (3.7)
შეგუბებითი გულის უკმარისობა	4/51 (7.8)	4/53 (7.5)

არაჰემორაგიული ინსულტი	2/51 (3.9)	2/53 (3.7)
პერიფერიული არტერიების დაავადება	2/51 (3.9)	3/53 (5.6)
თირკმელების ქრონიკული დაავადება	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
ქოშინი ანამნეზში	3/50 (5.8)	2/53 (3.7)
ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადება	2/51 (3.9)	1/53 (1.8)
პოდაგრა	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
ეკგ ცვლილებები, როგორც კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი- no./სულ no. (%)		
პერსისტული ST-სეგმენტის ელევაცია	14/51 (27.4)	13/53 (24.5)
ST-სეგმენტის დეპრესია	14/51 (27.4)	15/53 (28.3)
T-კბილის ინვერსია	19/51 (37.2)	18/53 (33.9)
პოზიტიური ტროპონინი I, როგორც კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმი - no./სულ no. (%)	35/51 (68.6)	35/53 (66.0)
მწვავე კორონარული სინდრომის საბოლოო დიაგნოზი- no./სულ no. (%)		
მიოკარდიუმის ინფარქტი ST-ელევაციით	14/51 (27.4)	13/53 (24.5)
მიოკარდიუმის ინფარქტი ST-ელევაციის გარეშე	21/51 (41.1)	22/53 (41.5)
არასტაბილური სტენოკარდია	15/51 (29.4)	17/53 (32.0)
სხვა დიაგნოზი, ან არასაკმარისი ინფორმაცია	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
მიოკარდიუმის ინფარქტის ST-ელევაციით რისკ-ფაქტორები- no./სულ no. (%)		

კილიპის კლასი >2	3/14 (21.0)	3/13 (23.1)
TIMI რისკის შკალა ≥ 3	5/14 (35.7)	4/13 (30.7)
მიოკარდიუმის ინფარქტის ST-ელევაციის გარეშე რისკ-ფაქტორები - no./სულ no. (%)		
პოზიტიური ტესტი ტროპონინზე	20/21 (95.8)	21/22 (95.9)
ST-სეგმენტის დეპრესია >0.1 mV	17/21 (80.9)	18/22 (81.8)
TIMI რისკის შკალა ≥ 5	1/21 (4.7)	2/22 (9.2)

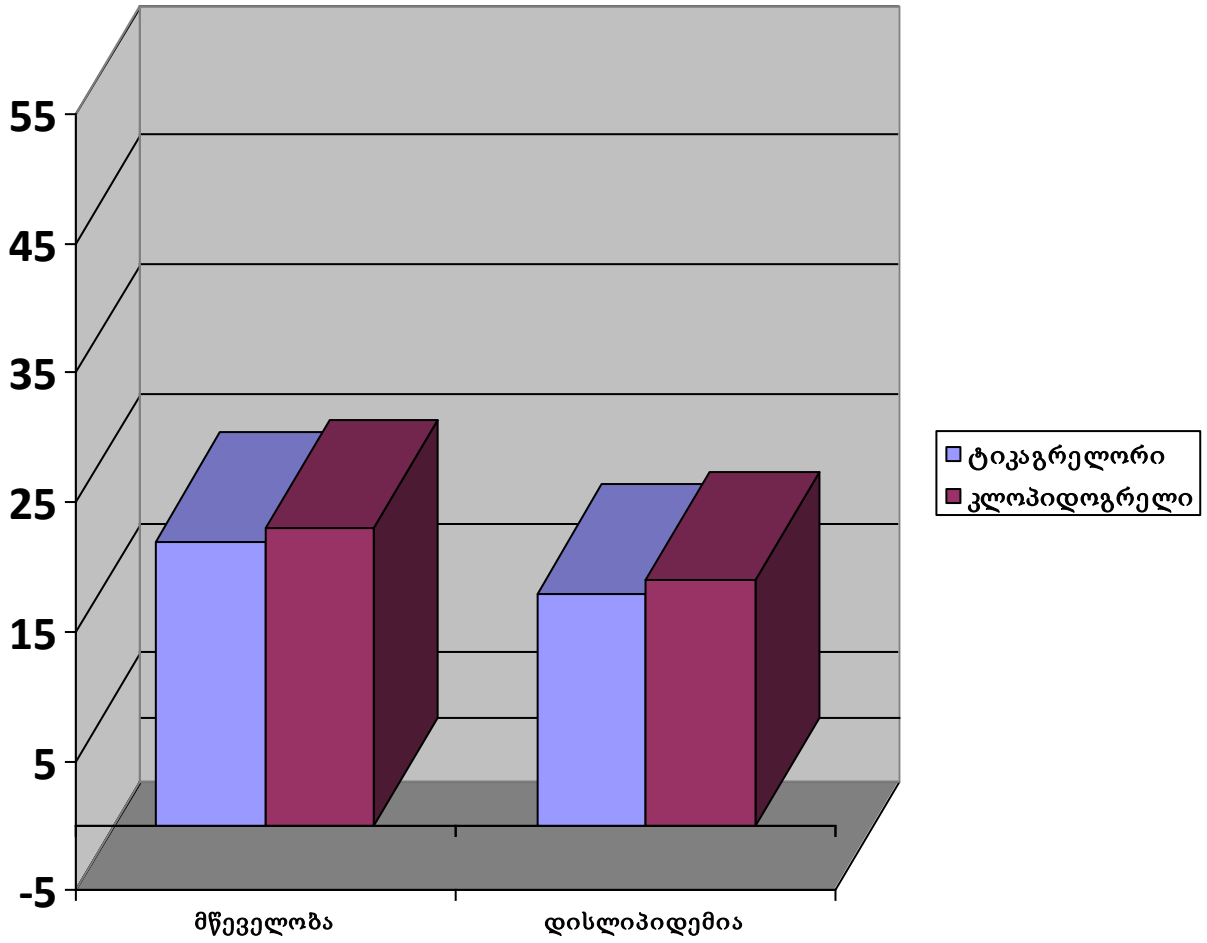
გრაფიკი 1

მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტების კლინიკური მახასიათებლები



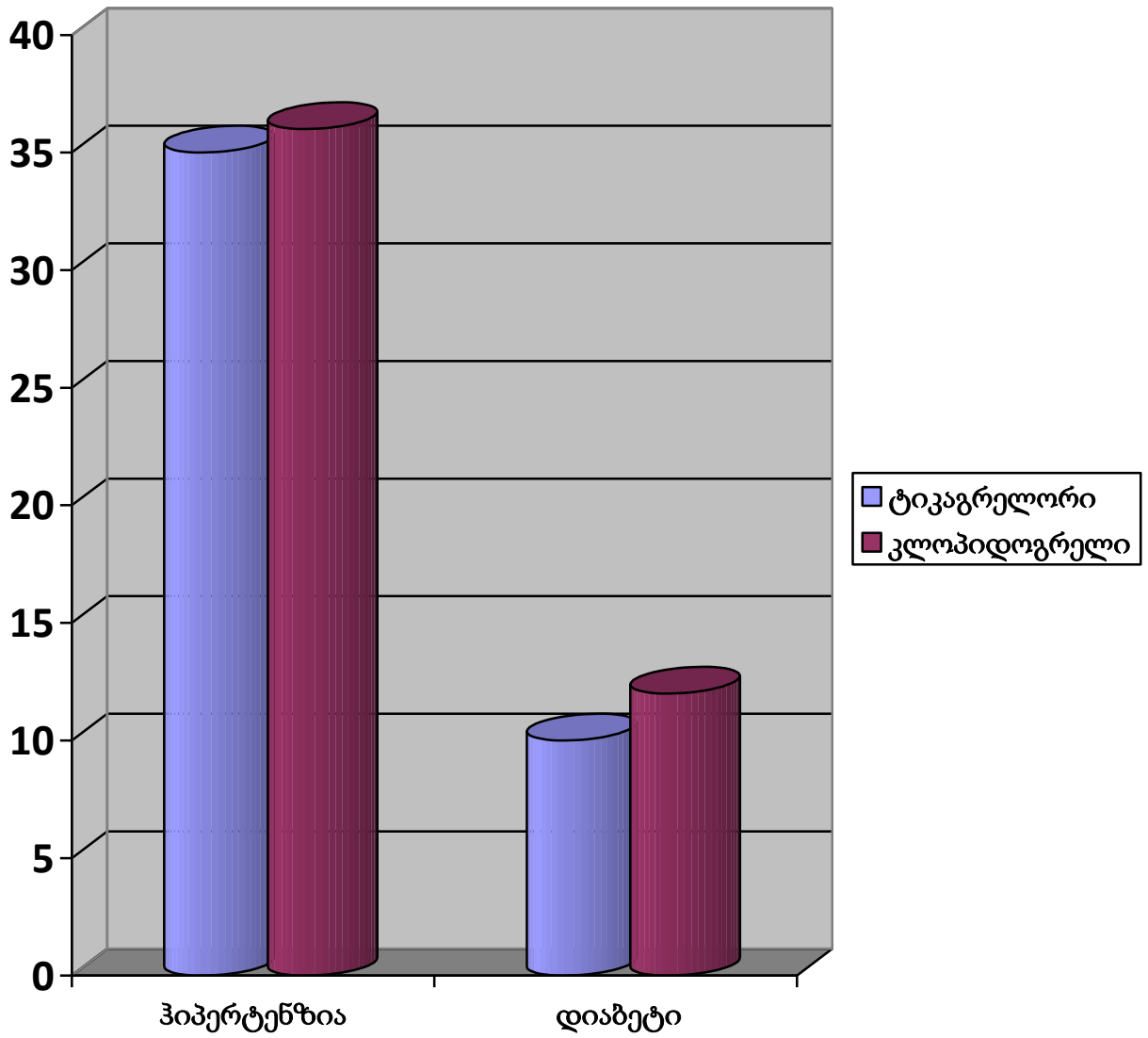
გრაფიკი 2

კარდიოვასკულარული რისკ-ფაქტორები ჯგუფების მიხედვით (ნაწილი I)



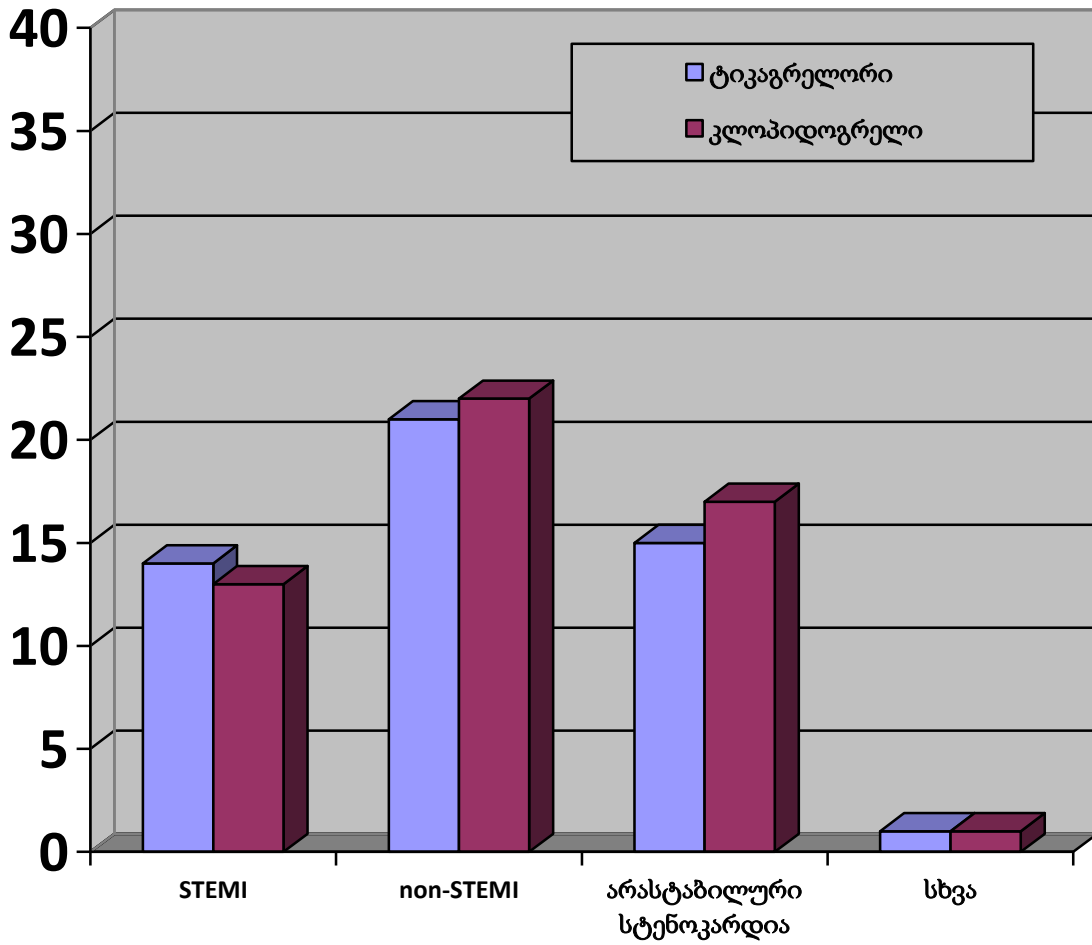
გრაფიკი 3.

კარდიოვასკულარული რისკ-ფაქტორები ჯგუფების მიხედვით (ნაწილი II)



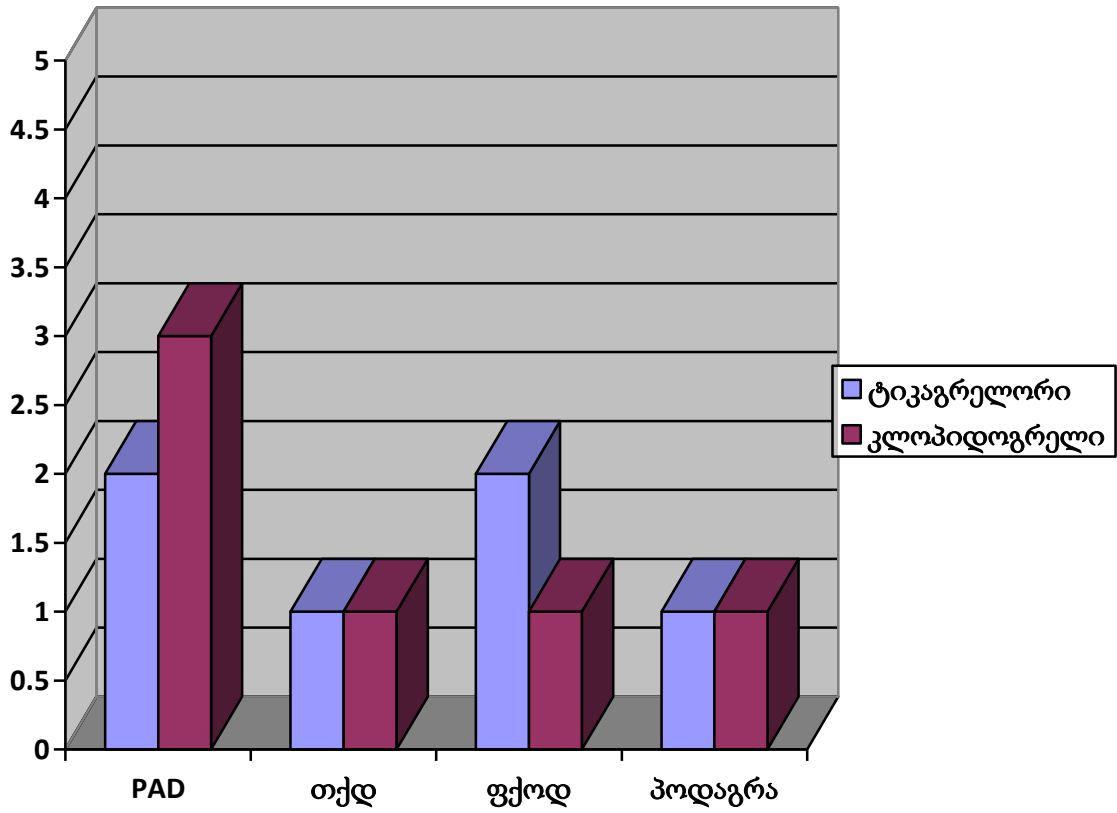
გრაფიკი 4

მწვავე კორონარული სინდრომის საბოლოო დიაგნოზი ჯგუფების მიხედვით



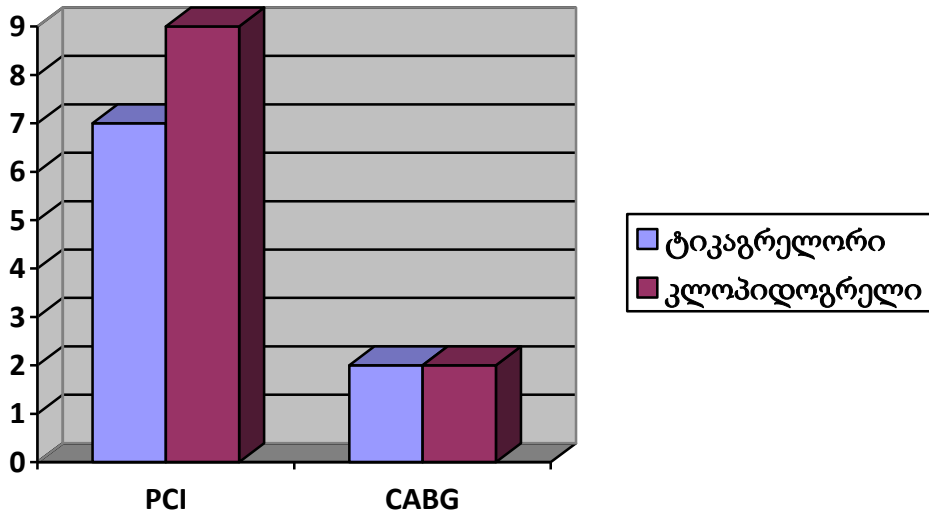
გრაფიკი 5

კომორბიდები ჯგუფების მიხედვით



გრაფიკი 6

კორონარული რევასკულარიზაცია ჯგუფების მიხედვით



ცხრილი 11. მკურნალობა ჯგუფების მიხედვით

მახასიათებელი	ტიკაგრელორი, I ჯგუფი (N-51)	კლოპიდოგრელი, II ჯგუფი (N-53)
სხვა მედიკამენტები, დანიშნული სტაციონორში ყოფნისას, ან გაწერისას - no (%)		
ნიტრატი	38 (74.5)	40 (75.4)
ბეტა-ბლოკერი	44 (86.2)	45 (84.9)
აგე ინჰიბიტორი	42 (82.3)	44 (83.0)
ანგიოტენზინ-II-რეცეპტორის ბლოკერი	8 (15.6)	7 (13.2)
ქოლესტერინის დამწვევი მედიკამენტი (სტატინი)	47 (89.7)	45 (84.9)

კალციუმის არხების ინჰიბიტორი	15 (29.4)	14 (26.4)
პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორი	21 (45.4)	22 (41.5)

საკვლევი მედიკამენტები მიეწოდა ორივე ჯგუფის პაციენტებს საშუალოდ 10.7 საათის შემდეგ გულმკერდში ტკივილის დაწყებიდან (ინტერკარტილური დიაპაზონი- 4.3-14.1). კვლევის მედიკამენტებზე მედიანური ხანგრძლივობა იყო 331 დღე (ინტერკარტილური დიაპაზონი, 298-365). დისპნოე უფრო ხშირად აღინიშნებოდა ტიკაგრელორის ჯგუფში, ვიდრე კლოპიდოგრელის ჯგუფში (7.8- ტიკაგრელორის ჯგუფი, 3.7% -კლოპიდოგრელის ჯგუფი). არასასურველი მოვლენების გამო მედიკამენტების მიღების შეწყვეტა უფრო ხშირი იყო ტიკაგრელორის ჯგუფში, კლოპიდოგრელთან შედარებით (პაციენტთა 5.8%-ში და 1.8%-ში, შესაბამისად-P<0.05).

კვლევაში მონაწილეობდა სულ 104 პაციენტი, ამ მიზნით ჩვენმა პაციენტებმა შეავსეს სპეციალური კითხვარი მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის ფონზე 12 თვის შემდეგ. ფიზიკური კომპონენტის მიხედვით სიცოცხლის ხარისხის კომპონენტების რაოდენობა მოცემულია ქვემოთ, ცხრილში 12, 13

ცხრილი 12. ცხოვრების ხარისხის კითხვარის მიხედვით ფიზიკური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა პრე-მკურნალობის ფაზაში

ცხოვრების ხარისხის ფიზიკური კომპონენტები	I ჯგუფი		t	P
	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ		
ფიზიკური მდგომარეობა	13.24 ± 2.970	77.94 ± 14.635	-29.38	0.001
ფიზიკური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობისას	47.06 ± 24.314	84.80 ± 26.962	-9.20	0.01
ტკივილი	23.04 ± 6.171	81.42 ± 19.864	-21.24	0.01
ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობა	20.29 ± 4.941	64.80 ± 18.761	-17.44	0.01

ცხრილი 13. ცხოვრების ხარისხის კითხვარის მიხედვით ფიზიკური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა პოსტ- მკურნალობის ფაზაში

ცხოვრების ხარისხის ფიზიკური კომპონენტები	II ჯგუფი		t	P
	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ		
ფიზიკური მდგომარეობა	13.30±2.764	75.09±13.780	-32.43	0.001
ფიზიკური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობისას	46.23±24.217	80.66±27.579	-7.60	0.01
ტკივილი	23.40±5.678	66.37±18.453	-17.29	0.001
ჯანმრთელობის საერთო მდგომარეობა	20.78±4.799	63.40±18.260	-17.18	0.01

ცხრილების მაჩვენებლები მოცემულია Mean + St Dev *** P <0.001; ** P <0.01; * P <0.05 სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია შედარებით საწყის მაჩვენებლებთან. P - გადახრის სარწმუნოება ჯგუფებს შორის მკურნალობის შემდეგ.

ფიზიკური მდგომარეობის ინდიკატორების თითოეული კითხვაზე ანტიაგრეგანტული თერაპიის წინა პუნქტების რაოდენობა 0-დან 100-მდე ვარირებდა. ტიკაგრელორის ჯგუფში კომპონენტების მთლიანმა რაოდენობამ შეადგინა 25.91±14.7. მკურნალობის შემდგომ ფაზაში პოზიტიური დინამიკა შეინიშნა. იგი გაიზარდა და მიაღწია 77.24±8.8 (P<0.004). კლოპიდოგრელის ჯგუფში საერთო რაოდენობამ საშუალოდ შეადგინა

25.93±14.2. მკურნალობის შემდგომ ფაზაში დაფიქსირდა დადებითი დინამიკა. იგი გაიზარდა და მიაღწია 71.38±8.0 (P<0.004). ტკივილის კომპონენტში წარმატებული შედეგები იქნა მიღწეული ტიკაგრელორის ჯგუფში. სტატისტიკურად დაფიქსირდა მნიშვნელოვანი განსხვავება (P <0.001). ცხრილი 14,15.

ცხრილი 14. ცხოვრების ხარისხის ფსიქიური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა პრემკურნალობის ფაზაში

ცხოვრების ხარისხის მენტალური კომპონენტები	I ჯგუფი		t	P
	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ		
ემოციური მდგომარეობა	18.33±2.380	69.61±16.788	-21.08	0.01
ემოციური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობისას	25.256±.369	79.66±20.150	-18.60	0.01
სოციალური აქტივობა	58.84±14.309	94.12±12.821	-11.71	0.001
ენერჯია	20.86±3.027	72.86±15.416	-24.23	0.001

ცხრილი 15. ცხოვრების ხარისხის ფსიქიური კომპონენტების პუნქტების რაოდენობა პრემკურნალობის ფაზაში

ცხ-ის მენტალური კომპონენტები	II ჯგუფი		t	P
	მკურნალობამდე	მკურნალობის შემდეგ		
ემოციური მდგომარეობა	18.96±2.047	68.21±16.788	-21.09	0.01
ემოციური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობისას	25.24±4.580	59.20±16.103	-14.65	0.001
სოციალური აქტივობა	64.18±8.907	91.20±14.822	-12.23	0.01
ენერგია	20.38±2.388	73.02±14.825	-25.55	0.001

*ცხრილების მაჩვენებლები მოცემულია Mean + St Dev *** P <0.001; ** P <0.01; * P <0.05 სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია შედარებით საწყის მაჩვენებლებთან. P - გადახრის სარწმუნოება ჯგუფებს შორის მკურნალობის შემდეგ.*

ფსიქიკური მდგომარეობის მაჩვენებლების თითოეული კითხვისთვის რაოდენობა ანტიაგრეგირენტულ თერაპიამდე ვარირებდა 0-დან 100-დე. ტიკაგრელორის ჯგუფში საერთო პუნქტების რაოდენობამ 30.82 ± 18.89 შეადგინა. მკურნალობის შემდგომ ფაზაში დაფიქსირდა მოცემული პარამეტრის პოზიტიური დინამიკა. იგი გაიზარდა და მიაღწია 79.06 ± 10.87 ($P < 0.002$). კლოპიდოგრელის ჯგუფში საერთო პუნქტების რაოდენობამ შეადგინა 32.19 ± 21.49 საშუალოდ. მკურნალობის შემდგომ ფაზაში აღინიშნა მოცემული

პარამეტრის პოზიტიური დინამიკა. იგი გაიზარდა და შეადგინა 72.91 ± 13.47 ($P < 0.007$). სოციალური საქმიანობა უფრო მაღალი იყო ტიკაგრელორის ჯგუფში. დაფიქსირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება ($P < 0.001$) (ცხრილი 16).

ცხრილი 16: ფიზიკური და ფსიქიკური კომპონენტების შედარება ორივე ჯგუფში მკურნალობის შემდეგ

	N =51	N= 53	t	p
	I	II		
ფიზიკური მდგომარეობა	77.941±4.635	75.09±13.780	1.02	0.3099
ფიზიკური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობებისას	84.80±26.962	80.66±27.579	0.77	0.4403
ტკივილი	81.42±19.864	66.37 ±18.453	4.00	0.0001
ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობა	64.80±18.761	63.40 ±18.260	0.39	0.6991
ენერგია	69.61±16.788	68.21± 16.788	0.43	0.6716
სოციალური აქტივობა	79.66±20.150	59.20± 16.103	5.71	0.001
ემოციური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობებისას	94.12±12.821	91.20± 14.822	1.08	0.2847
ემოციური	72.86 ±15.416	73.02± 14.825	-0.05	0.9581

მდგომარეობა				
-------------	--	--	--	--

I და II ჯგუფის პაციენტების ჯანმრთელობის მდგომარეობა წინა წელთან შედარებით გაიზარდა 31% და 28% შესაბამისად.

აქედან გამომდინარე, ანტიაგრეგანტული მკურნალობის შემდეგ ცხოვრების ხარისხი შესწავლილ მოსახლეობაში გაუმჯობესდა ორივე კომპონენტის მიხედვით. გამოვლინდა საშუალო რაოდენობის ქულის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ ზოგიერთ პაციენტთა კომპონენტების რაოდენობა არ შეცვლილა მკურნალობის შემდგომ ფაზაში. ეს ნიშნავს, რომ მათი ცხოვრების ხარისხი არ გაუმჯობესდა. კერძოდ, ფიზიკური კომპონენტის მიხედვით, ცხოვრების ხარისხი გაუმჯობესდა კვლევაში ჩართული 104 პაციენტიდან 75 შემთხვევაში (72%). დანარჩენი 29 შემთხვევაში (28%) კვლავ უცვლელი დარჩა. იგივე მონაცემები მიღებული იქნა ფსიქიკურ კომპონენტში. პუნქტების რაოდენობის ზრდა (ანუ ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება) იქნა დაფიქსირებული პაციენტთა უმრავლესობაში - 70 (67%), ხოლო დანარჩენ შემთხვევებში - 34 (32%). სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილება პუნქტების რაოდენობის თვალსაზრისით არ დაფიქსირდა. ეს მიუთითებს, რომ ფსიქიკური კომპონენტის მიხედვით მკურნალობის შემდგომ ამ პაციენტების ცხოვრების ხარისხი არ გაუმჯობესდა.

ფიზიკური და ფსიქიკური კომპონენტების გაუმჯობესება არ გამოვლინდა პაციენტებში ცხოვრების ხარისხის დაბალი საბაზისო მონაცემებით.

ინდიკატორების სტატისტიკურმა ანალიზმა გამოავლინა გარკვეული ფაქტორები, რომლებმაც გამოიწვია ცხოვრების ხარისხის ფიზიკური და ფსიქიკური კომპონენტების არასაკმარისი ზრდა ამ პაციენტებში. რაც შეეხება ფიზიკურ კომპონენტს, განისაზღვრა ისეთი ფაქტორები, როგორც არის მდებარეობითი სქესი, მოხუცებულობა, კორონარული

ათეროსკლეროზის რისკ-ფაქტორები: შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია, ჭარბი წონა, სიმსუქნე, მეტაბოლური სინდრომი, მიოკარდიუმის ინფარქტი ანამნეზში, მარცხენა პარკუჭის დაბალი განდევნის ფრაქცია, შეგუბებითი გულის უკმარისობა (III-IV NYHA კლასი) და თანმხლები დაავადებები, როგორცაა ჰიპოთირეოზი, ფილტვების ქრონიკული ობსტრუქციული დაავადების და კორონარული რეციდივები.

იგივე მონაცემები იქნა მიღებული ფსიქიურ კომპონენტთან დაკავშირებით. ზემოაღნიშნულ ფაქტორებთან ერთად სხვა დამატებითი ფაქტორები იქნა გამოვლენილი, რომლებსაც გააჩნიათ უარყოფითი ზეგავლენა ცხოვრების ხარისხზე. ამ ფაქტორებს მიეკუთვნება უმუშევრობა, სიგარეტზე უარის თქმა, ფიზიკური ვარჯიშის ნაკლებობა და გენეტიკური მიდრეკილება.

კლოპიდოგრელის და ტიკაგრელორის გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში

მედიკამენტების ეფექტურობის შეფასება ხდებოდა ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში და მკურნალობიდან 12 თვის თავზე. ფასდებოდა კარდიოვასკულურ ლეტალობა და განმეორებით იშემიის შემთხვევები (რეკურენტული იშემია, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი).

ჰოსპიტალიზაციის განმავლობაში არც პირველ და არც მეორე ჯგუფში კარდიოვასკულური სიკვდილობა არ დაფიქსირებულა, განმეორებითი იშემიური შემთხვევების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 9 პაციენტი (18%), მეორე ჯგუფში 10 პაციენტი (20%). სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირდა ჩვენს პოლულაციაში ($P < 0,05$). 12 თვის მკურნალობის ფონზე განმეორებითი იშემიური შემთხვევების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 14 პაციენტი (27%), მეორე ჯგუფში 18

პაციენტი (34 %). არც 12 თვის მკურნალობის ფონზე არ დაფიქსირდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება.

შედეგად ანტითრომბოციტული თერაპიის ეფექტურობა ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის ფონზე არის მსგავსი პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით.

ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის უსაფრთხოება მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში

ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში ჰემორაგიული გართულებების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, სისხლდენის სიმძიმე განისაზღვრა TIMI ს შკალის მიხედვით, დაფიქსირდა მცირე და საშუალო სისხლდენების რიცხვი, დიდი სისხლდენა არც პირველ და არც მეორე ჯგუფში ჩვენს პოპულაციაში არ დაფიქსირებულა. მცირე სისხლდენის რაოდენობა პირველ ჯგუფში იყო 2 (3,9 %), მეორე ჯგუფში იყო 1 (1,8%). საშუალო სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 2 პაციენტთან (3,9%) და მეორე ჯგუფში-1 პაციენტთან (1,8%) . 12 თვის მკურნალობის ფონზე მცირე სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 3 (5,8%) და მეორე ჯგუფში- 2 პაციენტი (3,8%), საშუალო სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო- 2 პაციენტი (3,9%) და- 2 მეორე ჯგუფში (3,9%). ცხრილი 17.

ცხრილი 17. ჰემორაგიული გართულებების სიხშირე მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში, ტიკაგრელორის ან კლოპიდოგრელის მკურნალობის ფონზე.

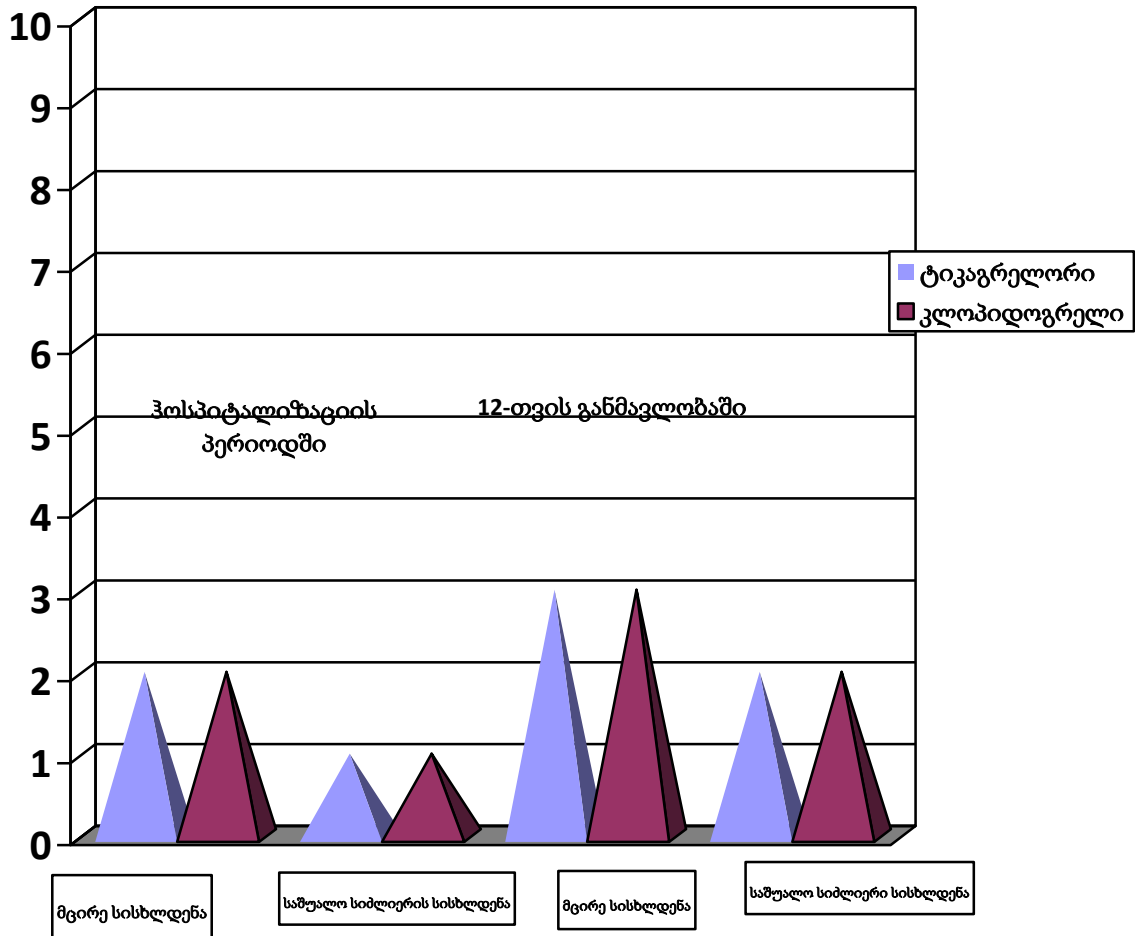
სისხლდენა	ტიკაგრელორი N= 51	კლოპიდოგრელი N= 51	P
მცირე (ჰოსპიტალიზაციის დროს)	2 (3,9 %)	1 (1,8%).	>0,05

საშუალო (ჰოსპიტალიზაციის დროს)	2 (3,9%)	1 (1,8%)	>0,05
მცირე მკურნალობის დაწყებიდან 12 თვის შემდეგ	3 (5,8%)	2 (3,8%),	>0,05
საშუალო მკურნალობის დაწყებიდან 12 თვის შემდეგ	2 (3,9%)	2 (3,9%)	>0,05

შედეგად ორმაგი ანტირომბოციტული თერაპიის ეფექტურობა ასპირინ+კლოპიდოგრელი ან ასპირინ+ ტიკაგრელორის არის მსგავსი, ამასთან ჰემორაგიული გართულებების რიცხვი ამ ორ ჯგუფში სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა.

გრაფიკი 7.

ჰემორაგიული გართულებების სიხშირე გრაფიკულად



თავი 4

განხილვა

პაციენტებთან კლინიკაში მწვავე კორონარული სინდრომის დადგენის შემდეგ რისკის სტრატეგიკაციის მიზნით დღესდღეისობით არსებობს რამოდენიმე შკალა (TIMI, GRACE, PURSUIT), რომელიც შექმნილია კლინიკური კვლევების საფუძველზე. როგორც გვიჩვენებს GRACE რეგისტრის მაჩვენებლები საერთო ლეტალობა პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით (ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე) შეადგენს 15% (114). ცნობილია, რომ თრომბის წარმოქმნა თამაშობს ძირითად როლს გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების და გართულებების განვითარებაში (გულის იშემიური დაავადება, მწვავე კორონარული სინდრომის ჩათვლით, იშემიური ინსულტი, გარდამავალი კოჭლობა და ა.შ). მწვავე კორონარული სინდრომი 95%-ში ვითარდება კორონარულ არტერიაში თრომბის წარმოქმნის შედეგად, რომელიც დასტურდება კორონაროგრაფიული კვლევისას ან პათოლოგანატომიური კვლევის საფუძველზე (115-118). თრომბოციტების მაღალი აქტივობა საფუძველად უდევს გულ-სისხლძარღვთა გართულებების პათოგენეზს და განსაზღვრავს ორგანოების და ქსოვილების (გული, თავის ტვინი, პერიფერიული სისხლძარღვები) სისხლით მომარაგების დარღვევის სიმძიმეს, ამიტომ გულ-სისხლძარღვთა გართულებების ანტიაგრეგანტებით და ანტიკოაგულანტებით მკურნალობა პათოგენეზურად დასაბუთებულია და წარმოადგენს მკურნალობის საფუძველს.

გულ-სისხლძარღვთა გართულებების პროფილაქტიკის მიზნით, პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით კანგავლითი კორონარული ინტერვენციის ჩატარების ან მის გარეშე ორმაგი ანტითრომბოციტული მკურნალობის ეფექტურობა ბევრ კვლევაშია დადგენილი (119, 120, 121, 122). ლიტერატურაში ზოგიერთ ანტიაგრეგანტზე არ არის მონაცემი მისი ეფექტურობის შესახებ გულ-სისხლძარღვთა გართულებების პროფილაქტიკის მხრივ. კლოპიდოგრელის ეფექტურობა და უსაფრთხოება

დამტკიცებულია კვლევებში CURE, COMMIT, CLARITY0TIMI 28 და სხვა (123,124,125). მაგრამ იმის გამო, რომ არსებობდა რამოდენიმე პრობლემა მის მიღებასთან დაკავშირებით შეიქმნა ფართომასშტაბიანი კვლევა PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) ჩატარების საჭიროება სადაც ტიკაგრელორმა დაამტკიცა თავისი უპირატესობა კლოპიდოგრელთან მიმართებაში პაციენტებთან მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე, როგორც პირველადი საბოლოო წერტილების შემთხვევების მხრივ (16%-ით), ისე საერთო სიკვდილობის (22%-ით) და მიოკარდიუმის ინფარქტის მხრივ (16%-ით). ამასთან სისხლდენების საერთო რიცხვი, თუ არ ჩავთვლით კორონარული არტერიების შუნტირებასთან დაკავშირებულ სისხლდენებს, იყო მსგავსი (126). ზოგიერთი ავტორისთვის საკამათო გახდა PLATO- ს მონაცემები. პაციენტებს რომლებსაც ჩაუტარდათ კანგავლითი კორონარული ინტერვენცია ეძლეოდათ კლოპიდოგრელის დასატვირთი დოზა 300 მგ და 75 მგ შემდგომში, მაშინ როდესაც რეკომენდებული დოზა აღნიშულ პაციენტებთან გულ-სისხლძარღვთა გართულებების რისკის შესამცირებლად არის 600 მგ. აგრეთვე, პაციენტების 46% რანდომიზაციამდე უკვე იღებდნენ კლოპიდოგრელს, და ანტიაგრეგანტული ეფექტი უკვე იყო.

ჩვენს კვლევაში მწვავე კორონარული სინდრომით (ST სეგმენტის ელევაციით და ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე) პაციენტებში ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის ეფექტურობა იყო მსგავსი, პირველადი საბოლოო წერტილების რაოდენობა (კარდიოვასკულურ ლეტალობა და განმეორებითი იშემია (რეკურენტული იშემია, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი)) ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში პირველ ჯგუფში იყო 9 პაციენტი (18%), მეორე ჯგუფში 10 პაციენტი (20%) და 12-თვის ორმაგი ანტირომბოციტული მკურნალობის ფონზე განმეორებითი იშემიური შემთხვევების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 14 პაციენტი (27%), მეორე ჯგუფში 18 პაციენტი (34%), აღნიშნულ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა $P>0,05$ როგორც ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში, ისე 12-თვიანი მკურნალობის ფონზე.

ჩვენს კვლევაში შეფასდა აგრეთვე ჰემორაგიული გართულებების სიხშირე: ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში ჰემორაგიული გართულებების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, სისხლდენის სიმძიმე განისაზღვრა TIMI ს შკალის მიხედვით, დაფიქსირდა მცირე და საშუალო სისხლდენების რიცხვი, დიდი სისხლდენა არც პირველ და არც მეორე ჯგუფში ჩვენს პოპულაციაში არ დაფიქსირებულა. მცირე სისხლდენის რაოდენობა პირველ ჯგუფში იყო 2 (3,9 %) , მეორე ჯგუფში იყო 1 (1,8%). საშუალო სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 2 პაციენტთან (3,9%) და მეორე ჯგუფში 1 პაციენტთან (1,8%) .

12 თვის მკურნალობის ფონზე მცირე სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 3 (5,8%) და მეორე ჯგუფში 2 პაციენტი (3,8%), საშუალო სისხლდენების რიცხვი პირველ ჯგუფში იყო 2 პაციენტი (3,9%) და 2 მეორე ჯგუფში (3,9%) აქაც სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა $P>0,05$.

აღნიშნულ ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება არ დაფიქსირდა $P>0,05$ როგორც ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში, ისე 12 თვიანი მკურნალობის ფონზე.

ზოგადად მიღებულია, რომ ნებისმიერი მკურნალობის საბოლოო მიზანი არა მხოლოდ პაციენტის სიცოცხლის უნარიანობის გაზრდაა, არამედ ცხოვრების ხარისხის გაუმჯობესება. ამგვარმა მიდგომამ გამოიწვია ამ პაციენტებში ცხოვრების ხარისხის დინამიკის შესწავლა ანტიაგრეგანტული თერაპიის შემდეგ.

ჩატარდა რამდენიმე კვლევა, რომლებშიც იყენებდნენ EQ-5D კითხვარს სიცოცხლის ხარისხის შეფასებისას, გულის დაავადების მქონე პაციენტებში (127-131), მაგრამ მხოლოდ რამდენიმე მათგანი იქნა გამოიყენებული მწვავე კორონარული სინდრომის მქონე პაციენტებში (132, 133). MERLIN-TIMI 36 რანდომიზებულმა რანოლაზინის კვლევამ, რომელიც ჩატარდა 6560 პაციენტში ST-სეგმენტის ელევაციის გარეშე,

მიმდინარე მწვავე კორონარული სინდრომის დროს, EQ-5D კითხვარში ერთეული ინდექსის მნიშვნელობამ შეადგინა დაახლოებით საბაზისო 0,71 და 0,84 თორმეტ თვეზე. PLATO კვლევაში ცხოვრების ხარისხის შეფასების მიზნით ჩაირთო მხოლოდ ის პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნათ სიმპტომები 24 საათის განმავლობაში (134). მწვავე პარამეტრებში რთულია ჭეშმარიტი საბაზისო მონაცემების მიღება, როდესაც განისაზღვრება ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი. ამიტომ, მათი პირველი EQ-5D კითხვარის განსაზღვრა, ჰოსპიტალიზაციის შედეგად მიღებული შეფასება არ შეიძლება ჩაითვალოს ჭეშმარიტად საბაზისოდ. თუმცა, EQ-5D-ის კითხვარის ღირებულება 12 თვეში შეესაბამება MERLIN-TIMI 36 კვლევაში გამოქვეყნებულ ინფორმაციას.

პაციენტების ცხოვრების ხარისხის შედარებამ მწვავე კორონარული სინდრომის ეპიზოდის შემდგომ კონტროლირებულ პოპულაციასთან შედარებით აჩვენა, რომ იგი მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა უკანასკნელისგან და ზოგადად მაღალი იყო (135, 136). ამგვარად, გრძელვადიანმა პრევენციულმა მკურნალობამ ტიკაგრელორით შედარებით კლოპიდოგრელთან (განსხვავებით სხვა მეორადი პრევენციული მკურნალობისგან, როგორც არის ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა) გამოიწვია ამ პაციენტები გადარჩენის და გულსისხლძარღვთა მოვლენების შემცირების ზრდა ცხოვრების ხარისხის გაუარესების გარეშე (137).

ზოგადად მიჩნეულია, რომ ჯანმრთელობის ხარისხის კვლევის მიზანია ცხოვრების ხარისხის ცვლილებების იდენტიფიცირება. თუმცა, მკურნალობის დაწყებამდე ცხოვრების ხარისხის საბაზისო მაჩვენებლები არ შეგროვდა კვლევაში PLATO. შესაბამისად, ამ კვლევამ უზრუნველყო აბსოლუტური შეფასება, ვიდრე სიცოცხლის ხარისხის შედარებითი განსხვავებული მაჩვენებელი 12 თვის განმავლობაში. ჯანმრთელობასთან დაკავშირებული ცხოვრების ხარისხი შეფასებულ იყო მხოლოდ ტიპიური EQ-5D კითხვარის საშუალებით. ამ მეთოდის გამოყენება ხელსაყრელია, რადგან ის ადვილად შესავსებია პაციენტებისათვის, შეიძლება შეტანილი იქნას CRF-ში

და გამოიყენება მრავალ ენაზე, მაგრამ ეს შეიძლება იყოს ნაკლებად მგრძობიარე, ვიდრე დაავადების სპეციფიკური სიცოცხლის ხარისხის ინსტრუმენტი (137, 138). გარდა ამისა, EQ-5D კითხვარის ერთი ინდექსი ასახავს ჯანმრთელობის სტატუსს, რომელიც გამომდინარეობს ალგორითმის გამოყენების სასარგებლო ქულებით, რომელიც მითითებულია პოპულაციის მეშვეობით. შესაბამისად, შესაძლოა არ იყოს უზრუნველყოფილი ჯანმრთელობის სტატუსის რეალური შეფასება.

პაციენტის სუბიექტური შეფასების მიღების მიზნით, ჩვენს კვლევაში გამოყენებული იყო ფიზიკური და გონებრივი კომპონენტის ჯანმრთელობის კვლევის შეჯამებითი ფორმის ქართული ვერსია (SF-36) (139). ჩვენი უპირატესობა არის ამ ზოგადი ცხოვრების ხარისხის ინსტრუმენტის არჩევა, რომ ის უზრუნველყოფს მათი ცხოვრების ხარისხის აღქმას, როგორც ჯანმრთელობის ზოგადი მდგომარეობის ფუნქციას.

მოგვიანებით, ფიზიკური და ფსიქიკური შეჯამებული მონაცემების მიღებისას გამოყენებულ იქნა SF-36, სადაც შეფასდა ფიზიკური და გონებრივი ცხოვრების ხარისხი (140).

კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ 11.3 ± 1.1 თვეში ანტიაგრეგანტული მკურნალობის შემდეგ საიმედო გაუმჯობესება დაფიქსირდა შემდეგ 8 ინდიკატორზე: ფიზიკური მდგომარეობა, ფიზიკური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა აქტივობებში, ტკივილი, ზოგადი ფიზიკური მდგომარეობა, ემოციური მდგომარეობა, ემოციური მდგომარეობის როლი სხვადასხვა საქმიანობაში, სოციალური საქმიანობა და ენერჯია. დადებითი შედეგები მიღებული იქნა მე-9 დამატებითი მაჩვენებლით. ამ ინდიკატორის შეფასება ჩატარდა მკურნალობის შემდგომ ეტაპზე.

ანტიაგრეგირენტული მკურნალობის შედეგებმა აჩვენა, რომ კვლევაში ჩართული პაციენტების ცხოვრების ხარისხი გაუმჯობესდა ორივე კომპონენტში. სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა დაფიქსირდა პირველადი მონაცემების მიხედვით. მაგრამ, აგრეთვე, უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევის თანახმად, ზოგიერთი პაციენტის

სიცოცხლის ხარისხი არ გაუმჯობესებულა. კითხვარის ანალიზში იყო მნიშვნელოვანი ცვლილება პუნქტების რაოდენობაში. ეს იმას ნიშნავს, რომ ამ შემთხვევაში ცხოვრების ხარისხი არ გაუმჯობესდა არც ფიზიკური და არც გონებრივი კომპონენტებით.

გარდა ამისა, გამოვლინდა, რომ ცხოვრების ხარისხის შკალას აქვს პროგნოზირებადი ღირებულება. ის ფაქტი, რომ ზოგიერთი პაციენტის ცხოვრების ხარისხის მახასიათებლები პროგნოზირებადია და პროგნოზს აშკარად აქვს კლინიკური შედეგები, ხაზს უსვამს ცხოვრების ხარისხის შეფასების და მონიტორირების საჭიროებას მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ.

დასკვნები

1. მწვავე კორონარული სინდრომით (ST სეგმენტის ელევაციით და ST სეგმენტის ელევაციის გარეშე) პაციენტებში ტიკაგრელორის და კლოპიდოგრელის ეფექტურობა იყო მსგავსი, პირველადი საბოლოო წერტილების რაოდენობა (კარდიოვასკულურ ლეტალობა და განმეორებით იშემია (რეკურენტული იშემია, განმეორებითი მიოკარდიუმის ინფარქტი)) როგორც ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში, ისე 12 თვიანი მკურნალობის ფონზე სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა.
2. ჰოსპიტალიზაციის პერიოდში ჰემორაგიული გართულებების რაოდენობა არ განსხვავდებოდა ჯგუფებს შორის, სისხლდენის სიმძიმე განისაზღვრა TIMI ს შკალის მიხედვით, დაფიქსირდა მცირე და საშუალო სისხლდენების რიცხვი, დიდი სისხლდენა არც პირველ და არც მეორე ჯგუფში ჩვენს პოპულაციაში არ დაფიქსირებულა. 12 თვის მკურნალობის ფონზეც მცირე და საშუალო სისხლდენების რიცხვი სტატისტიკურად არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისგან. დიდი სისხლდენა არ დაფიქსირებულა არც ერთ ჯგუფში.
3. ცხოვრების ხარისხის შესწავლისას ტკივილისა და სოციალური აქტივობის მიხედვით სარწმუნოდ უკეთესი შედეგი მიღებულ იქნა ტიკაგრელორით ნამკურნალებ პაციენტებში.
4. კარდიოვასკულური მოვლენები და ფსიქოსოციალური მახასიათებლები, მათ შორის დეპრესიული სიმპტომები, წარმოადგენენ ცხოვრების ხარისხის პრედიქტორებს მწვავე კორონარული სინდრომის შემდეგ.

კლინიკური რეკომენდაციები

ტიკაგრელორი ისეთივე უსაფრთოა და ეფექტური, როგორც კლოპიდოგრელი პაციენტებში მწვავე კორონარული სინდრომით ST სეგმენტის ელევაციით და მის გარეშე, მკურნალობის ტაქტიკის (კონსერვატიული; ინვაზიური) მიუხედავად.

ცხოვრების ხარისხის და დეპრესიული სიმპტომების რუტინული კლინიკური შეფასება მნიშვნელოვანია მწვავე კორონარული სინდრომით პაციენტებში, რათა შერჩეულ იქნეს ოპტიმალური მკურნალობა სიცოცხლის ხარისხის გასაუმჯობესებლად, განსაკუთრებით პაციენტებში დაბალი ქვედა საბაზისო ქულით.

Clinical Outcomes and Quality of Life of the Patients with Acute Coronary Syndrome; Identification of the Comparative Effectiveness and Safety of Ticagrelor and Clopidogrel.

Introduction

According to the data for 2011 of The World Health Organization (WHO) cardio-vascular diseases occupy the first place among the reasons of disability and mortality of population. Annually cardiovascular diseases cause deaths of 17, 3 million people, and 7, 4 million of which is accounted for ischemic heart disease, that makes 30 per cent. By 2030 ischemic heart disease and primarily, acute occlusion of coronary artery will take one of the leading positions among the causes of mortality (WHO, 2010, Mathers CD, LoncarD, 2006).

According to the data of the WHO European Regional Department annually approximately 6600 patients die in Georgia due to ischemic heart disease. 25 000 people develop acute coronary syndrome, 6600 develop STEMI (30 – 50% die within a month after the onset of the problem). In Georgia, every 40 minutes 1 person develops cardiac infarction and every 80 minutes one person dies due to this disease.

Clinical manifestation of ischemic heart disease is most dramatically expressed while acute coronary syndrome (ACS).

The main role in pathogenesis of acute coronary syndrome is played by activation of platelets. In case of acute coronary syndrome guidelines recommend double anti-platelet therapy with aspirin and P2Y₁₂ – inhibitors on the background of both invasive (PCI) and conservative treatment.

Effectiveness of Clopidogrel is impeded by its slow and variable transformation from promedication to active metabolite, mean and variable platelet inhibition and high risk of bleeding and stent thrombosis. In comparison to Clopidogrel the other Thienoperidin – Prasugrel inhibits platelets more strongly, in the result the risk of myocardial infarction and stent thrombosis decreases, though it is associated with the increased risk of bleeding. Ticagrelor is an adenosine diphosphate

receptors P2Y₁₂ oral antagonist of reversible and direct action that provides more rapid, more significant and more consistent P2Y₁₂ inhibition compared to Clopitogrel.

Acute coronary syndrome proceeds with the development of psychopathologic disorders and worsening of the quality of life.

Quality of life is a category that includes compatibility of conditions providing health and viability. It gives opportunity to achieve physical, psychic and social well-being and self-fulfillment. According to the definition of the World Health Organization (1999) quality of life is “an optimal condition and perception of an individual and people of their position in relation to satisfaction of their needs (physical, emotional, social, etc) and in the context of creating conditions for achieving self-fulfillment and well being.

Large clinical trials did not give proper attention to the quality of life as the treatment outcome. They were mainly focused on the clinical outcomes, so health related quality of life was of lesser interest.

At present the interest to the health related quality of life is increasing and the emphasis is shifted from the evaluation of the physiological and biochemical markers of the disease to the assessment of the therapy effectiveness.

Such a negative therapeutic impact as side effects that can worsen the patient’s quality of life should be also taken into consideration.

Information about the impact of anticoagulant medications on the quality of life can be hardly found in the literature. There is no information about the impact of the medications on the psycho-emotional component of the quality of life as well.

Methods

Patients hospitalized for potential ST-segment elevation or non-ST-segment elevation ACS, with onset during the previous 24 hours were examined. For non-ST-segment elevation ACS, at least 2 of the following 3 criteria were required: ST-segment depression or transient elevation ≥ 1 min in 2 or more contiguous leads, positive biomarker indication myocardial necrosis, or 1 additional risk indicator: age > 60 years, history of myocardial infarction or coronary artery bypass graft (CABG), carotid artery disease, history of ischemic stroke, transient ischemic attack, carotid stenosis or cerebral revascularization, diabetes mellitus, peripheral artery disease, or chronic kidney disease (CKD) (creatinine clearance [CrCl] < 60 ml/min estimated by Cockcroft-Gault equation). For ST-segment elevation ACS, inclusion required a planned primary percutaneous coronary intervention. The most important exclusion criteria were fibrinolytic therapy within 24 hours, need for oral anticoagulation therapy, need for dialysis, and clinically important anemia or thrombocytopenia.

Patients were randomly assigned to ticagrelor (group I) or clopidogrel (group II) therapy before any percutaneous coronary intervention procedure was performed. Ticagrelor was given in a loading dose of 180 mg followed by 90 mg twice daily. Patients involved in clopidogrel group who had not taken clopidogrel for at least 5 days before, were given 300 mg loading dose of clopidogrel followed by 75 mg daily. Others continued a maintenance dose of 75 mg daily as clopidogrel study drug. All patients received acetylsalicylic acid unless intolerant. A daily dose of 75 to 100 mg was recommended. The median duration of study treatment was 11.3 months.

In order to measure QOL a Medical Outcomes Study Short-Form (SF)-36 was used. The SF-36 contained 36 questions to measure 8 domains, including physical functioning (ten questions), social functioning (two questions), role limitations due to physical problems (four questions), role limitations due to emotional problems (three questions), mental health (five questions), energy/vitality (four questions), bodily pain (two questions), general health perception (five) and change in health over the past year (one question) (6). As with the SWED-QUAL, the final score is transformed to a 100-point scale, where 100 is the best possible health.

The measurement of QOL was made at admission and twelve months after the treatment with study drug. It was feasible for patients with STEMI to fill this entire questionnaire before primary PCI. This delayed the PCI procedure only of about 15 min.

Statistical analysis. Comparative statistics was conducted using Student's t test as well as Paired samples test for assessment before and after the treatment. Student's t-test for Independent samples was used for ticagrelor and clopidogrel groups; the equality of variances was determined using Levene's test. SPSS 22 was used for statistical analysis.

Results

All baseline characteristics and non-study medications are shown at Table 1 and Table 2, respectively.

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Characteristics	Ticagrelor, Group I (N-51)	Clopidogrel, Group II (N-53)
Median age - yr	58.0	59.0
Age≥75 yr-no./total no (%)	5/51 (9.8)	5/53 (9.4)
Female sex- no./total no. (%)	10/51 (19.6)	11/53 (20.7)
Median body weight- kg (range)	81.0	79.2
Cardiovascular risk factor- no./total no. (%)		
Habitual smoker	22/51 (43.1)	23/53 (43.3)
Hypertension	35/51 (68.6)	36/53 (67.9)
Dyslipidemia	18/51 (35.2)	19/53 (35.8)
Diabetes mellitus	10/51 (19.6)	12/53 (22.6)
Other medical history- no./total no. (%)		
MI	12/51 (23.5)	13/53 (24.5)

Percutaneous coronary intervention	7/51 (13.7)	9/53 (16.9)
Coronary-artery bypass grafting	2/51 (3.9)	2/53 (3.7)
Congestive heart failure	4/51 (7.8)	4/53 (7.5)
Nonhemorrhagic stroke	2/51 (3.9)	2/53 (3.7)
Peripheral arterial disease	2/51 (3.9)	3/53 (5.6)
Chronic renal disease	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
History of dyspnea	3/50 (5.8)	2/53 (3.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	2/51 (3.9)	1/53 (1.8)
Gout	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
ECG findings at study entry- no./total no. (%)		
Persistent ST-segment elevation	14/51 (27.4)	13/53 (24.5)
ST-segment depression	14/51 (27.4)	15/53 (28.3)
T-wave inversion	19/51 (37.2)	18/53 (33.9)
Positive troponin I test at study entry- no./total no. (%)	35/51 (68.6)	35/53 (66.0)
Final diagnosis of ACS- no./total no. (%)		
ST-elevation MI	14/51 (27.4)	13/53 (24.5)
Non-ST elevation MI	21/51 (41.1)	22/53 (41.5)
Unstable angina	15/51 (29.4)	17/53 (32.0)
Other diagnosis or missing data	1/51 (1.9)	1/53 (1.8)
Risk factors for ST-elevation MI - no./total no. (%)		
Killip class >2	3/14 (21.0)	3/13 (23.1)
TIMI risk score \geq 3	5/14 (35.7)	4/13 (30.7)

Risk factors for non-ST elevation MI- no./total no. (%)		
Positive troponin I test	20/21 (95.8)	21/22 (95.9)
ST-segment depression>0.1 mV	17/21 (80.9)	18/22 (81.8)
TIMI risk score ≥5	1/21 (4.7)	2/22 (9.2)

Table 2. Treatments according to test groups

Characteristics	Ticagrelor, Group I (N=51)	Clopidogrel, Group II (N=53)
Other medication administered in hospital or at discharge - no (%)		
Organic nitrate	38 (74.5)	40 (75.4)
Beta-blocker	44 (86.2)	45 (84.9)
Ace inhibitor	42 (82.3)	44 (83.0)
Angiotenzin-II-receptor blocker	8 (15.6)	7 (13.2)
Cholesterol-lowering drug (statin)	47 (89.7)	45 (84.9)
Calcium-channel inhibitor	15 (29.4)	14 (26.4)
Proton-pump inhibitor	21 (45.4)	22 (41.5)

ACE - angiotensin-converting enzyme; CABG - coronary-artery bypass grafting.

Table 3. The number of points of physical components in pre- and post treatment phases

	I group				II group			
	Before treatment	after treatment	t	p	Before treatment	after treatment	t	p
Physical status	13.24±2.970	77.94±14.635	-29.38	0.001	13.30±2.764	75.09±13.780	-32.43	0.001
The role of the physical status in different activities	47.06±24.314	84.80±26.962	-9.20	0.01	46.23±24.217	80.66±27.579	-7.60	0.01
Pain	23.04±6.171	81.42±19.864	-21.24	0.01	23.40±5.678	66.37±18.453	-17.29	0.001
General health	20.29±4.941	64.80±18.761	-17.44	0.01	20.78±4.799	63.40±18.260	-17.18	0.01

Indicators in the table are given as Mean ± St Dev, P - statistically significant in comparison with the initial indicators.

The number of points for each question of the physical status indicators before antiaggregant therapy ranged from 0 to 100. In ticagrelor group the total number of points averaged 25.91±14.7. In the post treatment phase positive dynamics has been observed. It increased and reached 77.24±8.8 (P<0.004). In clopidogrel group the total number of points averaged 25.93±14.2. In the post treatment phase positive dynamics has been observed. It increased and reached 71.38±8.0 (P<0.004). In the pain domain better results were achieved in the ticagrelor group. Statistically significant difference was recorded (P<0.001).

The number of points of the quality of life according to the mental components is given below in table 4.

Table 4. The number of points of mental components in pre- and post treatment phases

	I group				II group			
	Before treatment	after treatment	t	p	Before treatment	after treatment	t	p
Energy	18.33±2.380	69.61±16.788	-21.08	0.01	18.96±2.047	68.21±16.788	-21.09	0.01
Social activity	25.25±6.369	79.66±20.150	-18.60	0.01	25.24±4.580	59.20±16.103	-14.65	0.001
The role of the emotional state in different activities	58.84±14.309	94.12±12.821	-11.71	0.001	64.18±8.907	91.20±14.822	-12.23	0.01
Emotional state	20.86±3.027	72.86±15.416	-24.23	0.001	20.38±2.388	73.02±14.825	-25.55	0.001

Indicators in the table are given as Mean ± St Dev, P - statistically significant in comparison with the initial indicators.

The number of points for each question of the mental state indicators before antiaggregant therapy ranged from 0 to 100. In ticagrelor group the total number of points averaged 30.82±18.89. In the post treatment phase positive dynamics of a given parameter has been observed. It increased and reached 79.06±10.87 (P<0.002). In clopidogrel group the total number of points averaged 32.19±21.49. In the post treatment phase positive dynamics of a given parameter has been observed. It increased and reached 72.91±13.47(P<0.007). Social activity was higher in ticagrelor group. Statistically significant difference was recorded (P<0.001) (Table 5).

Table 5. Compared of physical and mental components in both groups after treatment

	n=51	n=53	t	p
	I	II		
Physical status	77.94±14.635	75.09±13.780	1.02	0.3099
The role of the physical status in different activities	84.80±26.962	80.66±27.579	0.77	0.4403
Pain	81.42±19.864	66.37±18.453	4.00	0.0001
General health	64.80±18.761	63.40±18.260	0.39	0.6991
Energy	69.61±16.788	68.21±16.788	0.43	0.6716
Social activity	79.66±20.150	59.20±16.103	5.71	0.001
The role of the emotional state in different activites	94.12±12.821	91.20±14.822	1.08	0.2847
Emotional state	72.86±15.416	73.02±14.825	-0.05	0.9581

Indicators in the table are given as Mean ± St Dev, P - statistically significant between the groups after the treatment.

The change in health state of the patients of the 1st and 2nd groups compared with the previous year increased by 31% and 28% respectively.

Therefore, after antiaggregant treatment the QOL in studied population improved according to the both components. Statistically significant increase of the average number of points has been revealed. Though, it must be mentioned that the number of points of some of the patients hasn't changed significantly in the post-treatment phase. It means that the quality of their lives hasn't improved. Particularly, according to the physical component, the QOL improved in 75 cases (72%) out of 104 patients involved in the study. In the

rest 29 cases (28%) it remained unchanged. The same data was obtained in mental component. Increase in the number of points (i.e. improvement of the QOL) was identified in the majority of patients – 70 (67%), while in the rest of the cases - 34 (32%) there was no statistically significant change of the number of points. This indicates that according to the mental component in the post-treatment phase the QOL of these patients hasn't improved.

Improvement by both physical and mental components was not revealed in those patients with low baseline QOL scores.

Based on all above mentioned the goal of our research is

- to study comparative effectiveness and safety of Ticagrelor and Clopidogrel taking into consideration clinical outcomes and quality of life of the patients with acute coronary syndrome.

Study objectives:

1. Within the 12 month period after the start of the research,
 - a. to evaluate the number of cases of cardiovascular deaths, recurrent ischemic events (recurrent ischemia, repeated myocardial infarction) in the period of hospitalization and after 12 months of double anti-platelet therapy;
 - b. To reveal minor, moderate and severe bleeding at the beginning of the treatment, in the period of hospitalization and after 12 months of double anti-platelet therapy;
2. Study of the quality of life before treatment and after 12 months of therapy using Medical Outcomes Study Short -Form (SF) - 36 questionnaire.

Scientific novelty

Safety and effectiveness of Ticagrelor in comparison to Clopidogrel was studied in patients with acute coronary syndrome (with and without elevation of ST segment) in the period of their hospitalization and after 12 months of double anti-platelet therapy. It was identified that both medications expressed similar safety and effectiveness while treating the patient of this group, in spite of what method of therapy was used – invasive or conservative.

The quality of life of these patients was also studied on the background of Ticagrelor and Clopidogrel therapy (using Medical Outcomes Study Short -Form (SF) - 36 questionnaire). Reliably better results in the pain and social activation domains were achieved in patients treated with Ticagrelor.

Practical significance

Cardiovascular events and psycho-social characteristics, including depression symptoms represent predictors of the quality of life after acute coronary syndrome.

Routine clinical evaluation of the quality of life and depression symptoms is crucial for patients with acute coronary syndrome in order to select optimal treatment for improving the quality of life, especially in patients with low basic scores.

Publications

3 scientific works were published based on the thesis.

Conclusions

1. Effectiveness of Ticagrelor and Clopidogrel therapy in patients with acute coronary syndrome (with or without ST segment elevation) was similar; number of the primary endpoints (cardiovascular lethality and repeated ischemia – recurrent ischemia, recurrent myocardial infarction) in the first group of patients in the period of hospitalization was 9 (18%) and in the second group 10 (20%). After 12 months of double anti-platelet therapy the number of recurrent ischemic events in the first group of patients was 14 (27%) and in the second group 18 (38%).
2. Number of the hemorrhagic complications in the period of hospitalization didn't differ by groups. Severity of bleeding was determined by means of TIMI scale. A number of cases of minor and moderate bleeding were identified, but there was no case of severe bleeding in either of the groups. Number of the cases of minor bleeding in the first group was 2 (3, 9%) and in the second group - 1 (1, 8%). The number of the cases of moderate bleeding in the second group was 2 (3, 9%) and in the second group -1 (1, 8%).

On the background of 12 months therapy 3 (5, 8%) patients of the first group and 2 (3, 8%) patients had developed minor bleeding; moderate bleeding was developed in 2 (3, 9%) cases in the first group and 2 (3, 9%) in the second group. There was not identified any statistically significant difference as well.

3. Study of the quality of life showed that according to the intensity of pain and social activity reliably better results were achieved in patients who were treated with Ticagrelor.
4. Cardiovascular events and psycho-social characteristics, including depression symptoms represent predictors of the quality of life after acute coronary syndrome.

Clinical recommendations:

Ticagrelor shows the similar safety and effectiveness as Clopidogrel in patients with acute coronary syndrome (with or without elevation of ST segment) in spite of the chosen tactics of treatment (conservative; invasive).

Routine clinical evaluation of the quality of life and depression symptoms is crucial for patients with acute coronary syndrome in order to select optimal treatment for improving the quality of life, especially in patients with low basic scores.

ლიტერატურა:

1. ეროვნული მოხსენება საქართველოს მოსახლეობის ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ 2007, გვ. 109. <http://www.moh.gov.ge/ge-pdf/mohseneba/>.
2. მამალაძე გ., ფაღავა ზ.. ელექტროკარდიოგრამის 12 განხრაში QT ინტერვალის დისპერსიის დადგენის კლინიკური და პროგნოსტული მნიშვნელობა გულსისხლძარღვთა დაავადებით შეპყრობილ პირებში. კარდიოლოგია და შინაგანი მედიცინა XXI. 2008- #3-4 , გვ.29-32.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: Circulation 2007;116:e148-e304[Erratum, Circulation 2008;117(9):e180.]
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction -- executive summary: Circulation 2004;110:588-636[Erratum, Circulation 2005;111:2013.]
5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-1660
6. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-2945.
7. Jernberg T, Payne CD, Winters KJ, et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. Eur Heart J 2006;27:1166-1173
8. Wallentin L, Varenhorst C, James S, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. Eur Heart J 2008;29:21-30

9. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202-1208
10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502[Erratum, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.]
11. Kuliczkowski W, Witkowski A, Polonski L, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426-435
12. Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-1856
13. Cannon CP, Husted S, Harrington RA, et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844-1851[Erratum, *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2196.]
14. Николаева В.В. Влияние хронической болезни на психику. М; 1987; 166 с.
15. Колбасников С.В. Особенности гемодинамики и психической работоспособности у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1994; 2: 147—148.
16. Hsi Y.Y., Chen C.Y., Lee M.B. Life quality of post-myocardial infarction patients: influence of personal variables on coping. *Taiwan J* 1990; 89: 149—155.
17. Петрова М.М., Айвазян Т.А., Фандюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2000; 2: 65—66.
18. Хадзегова А.Б., Померанцев В.П., Васюк Ю.А. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом

- миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода. Кардиология 1997; 9: 37—40.
19. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология 2002; 5: 92—95.
 20. Stone GW, Aronow HD. Long-term care after percutaneous coronary intervention: focus on the role of antiplatelet therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(5):641– 652. [PubMed]
 21. Gladding P, Webster M, Ormiston J, Olsen S, White H. Antiplatelet drug nonresponsiveness. *American Heart Journal*. 2008;155(4):591–599. [PubMed]
 22. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004; 5: 189-218.
 23. Falk, E., Shah, P. K., & Fuster, V. (1995). Coronary plaque disruption. *Circulation*, 92(3), 657–671.
 24. Kolodgie, F. D., et al. (2003). Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *The New England Journal of Medicine*, 349(24), 2316–2325
 25. Kullo, I. J., Edwards, W. D., & Schwartz, R. S. (1998). Vulnerable plaque: pathobiology and clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 129(12), 1050– 1060.
 26. Libby, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105(9), 1135–1143.
 27. Fuster, V., et al. (1988). Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation*, 77(6), 1213–1220.
 28. Davies, M. J., et al. (1986). Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*, 73(3), 418–427.
 29. Fuster, V., & Lewis, A. (1994). Conner memorial lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation*, 90(4), 2126– 2146.

30. AMI-STEMI guidelines for the management of acute miocardial infarction in patients presenting with ST – segment elevation (2017).
31. COURAGE trial coprincipal investigators and study coordinators. Design and rationale of the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive DruG Evaluation (COURAGE trial) / W. E. Boden, R. A. O'rourke, K. K. Teo [etal.]//American Heart Journal.- 2006.-Vol. 151.-P. 1173- 1179.
32. For the Second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA- 2) trial participants. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy / R. A. Henderson, S. J. Pocock, T. C. Clayton [et al.] // Journal of the American College of Cardiology - 2003. - Vol. 42. - P. 1161 - 1170.
33. Abizaid A. Arterial Revascularization Therapy Study Group. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients: insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial / A. Abizaid, M. A. Costa, M. Centemero // Circulation. - 2001. Jul. 31. - Vol. 104 (5). - P. 533 - 538..
34. Serruys P. W. Lack of edge effect in Sirolimus coated Bx Velocity stent / P. W. Serruys, K. Kozuma, M. A. Costa et al. // European Heart Journal. - 2001.-Vol. 44.-P. 370.
35. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx velocity balloonexpandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions / P. W. Serruys, M. C. Morice, J. E. Sousa [et al.] // European Heart Journal. - 2001. - Vol. 22 (484). - P. 2624.
36. Госпитальные результаты лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента БТ при различных методах реперфузионной терапии / С. В. Козлов, А. А. Липченко, Е. Г. Фокина, В. Г. Грачёв, П. И. Горбенко, С. Л. Новосельцев, М. В. Архипов // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. — 2008. — № 14. — С. 58.

37. Гринштейн Ю. И. Неотложная помощь в терапии и кардиологии / Под редакцией Ю. И. Гринштейна. - М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2009. - 224 с.
38. Сыркин А. Л. Инфаркт миокарда / А. Л. Сыркин. - М.: МИА, - 2006. - 466 с. - ил.
39. Фадеев П. А. Инфаркт миокарда. Доступно и достоверно / П. А. Фадеев - М., Мир и образование, - 2007. - 128 с.
40. an Giezen J.J., Nilsson L., Berntsson P. et al. Ticagrelor binds to P2Y12 receptors independently from ADP but antagonizes ADP-induced receptor signalling and platelet aggregation. *J Thromb Haemost* 2009;7:1556—1565.
41. Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиоваск тер и проф* 2009;8:51—55.
42. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312—1319.
43. Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821 —1830.
44. Studies Udaya S. Tantry, Kevin P. Bliden, Cheryl Wei et al. Gurbel First Analysis of the Relation Between CYP2C19 Genotype and Pharmacodynamics in Patients Treated With Ticagrelor Versus Clopidogrel: The ONSET/OFFSET and RESPOND Genotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:556—566.
45. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial. *N Engl J Med* 2001;345:494—502. DOI 10.1056/NEJMoa010746.

46. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527—533. DOI 10.1016/S0140—6736(01)05701—4.
47. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411—2420. DOI 10.1001/jama.288.19.2411.
48. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179—1189. DOI 10.1056/NEJMoa050522
49. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224—1132. DOI 10.1001/jama.294.10.1224.
50. Terpening C. An Appraisal of Dual Antiplatelet Therapy with Clopidogrel and Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events. *J Am Board Fam Med* 2009;22:51—56.
51. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045—DOI 10.1056/NEJMoa0904327;
52. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Br Med J* 2011;342:d3527.
53. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from

- the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672—684.
54. Richard C. Becker, Jean Pierre Bassand, Andrzej Budaj, Daniel M. Wojdyla et al. Harrington, and Lars Wallentin Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933—2944.
55. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al. Aspirin resistance: position paper of the working group on aspirin resistance. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(6):1309–1311. [PubMed]
56. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(12):919–933. [PubMed]
57. Payne CD, Li YG, Small DS, et coll. Increased active metabolite formation explains the greater platelet inhibition with prasugrel compared to high-dose clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(5):555-56
58. Hulot JS, Bura A, Villard E, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood*. 2006;108(7):2244–2247.[PubMed]
59. Jinnai T, Horiuchi H, Makiyama T, et al. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the antiplatelet effect of clopidogrel in an actual clinical setting in Japan. *Circulation Journal*. 2009;73(8):1498–1503.[PubMed]
60. Lee JM, Park S, Shin DJ, et al. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *American Journal of Cardiology*. 2009;104(1):46– 51. [PubMed]

61. Maeda A, Ando H, Asai T, et al. Differential impacts of CYP2C19 gene polymorphisms on the antiplatelet effects of clopidogrel and ticlopidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.2011;89(2):229–233. [PubMed]
62. Oh IY, Park KW, Kang SH, et al. Association of cytochrome P450 2C19*2 polymorphism with clopidogrel response variability and cardiovascular events in Koreans treated with drug-eluting stents.*Heart*. 2012;98(2):139–144. [PubMed]
63. Park KJ, Chung HS, Kim SR, Kim HJ, Han JY, Lee SY. Clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic determinants of clopidogrel resistance in Korean patients with acute coronary syndrome. *Korean Journal of Laboratory Medicine*. 2011;31(2):91–94. [PMC free article] [PubMed]
64. Pettersen AAR, Arnesen H, Opstad TB, Seljeflot I. The influence of CYP 2C19*2 polymorphism on platelet function testing during single antiplatelet treatment with clopidogrel. *Thrombosis Journal*.2011;9, article 4 [PMC free article] [PubMed]
65. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(4):363–375. [PubMed]
66. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel.*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(8):1895–1900. [PubMed]
67. Suh JW, Koo BK, Zhang SY, et al. Increased risk of atherothrombotic events associated with cytochrome P450 3A5 polymorphism in patients taking clopidogrel. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;174(12):1715–1722. [PMC free article] [PubMed]
68. Smith SMG, Judge HM, Peters G, et al. Common sequence variations in the P2Y12 and CYP3A5 genes do not explain the variability in the inhibitory effects of clopidogrel therapy. *Platelets*.2006;17(4):250–258. [PubMed]

69. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davì G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity Reviews*. 2012;13(1):27–42. [PubMed]
70. Gurbel PA, Antonino MJ, Tantry US. Recent developments in clopidogrel pharmacology and their relation to clinical outcomes. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2009;5(8):989–1004. [PubMed]
71. Collet JP, Hulot JS, Anzaha G, et al. High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover clovis-2 (clopidogrel and response variability investigation study 2) *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):392–402. [PubMed]
72. Geisler T, Schaeffeler E, Dippon J, et al. CYP2C19 and nongenetic factors predict poor responsiveness to clopidogrel loading dose after coronary stent implantation. *Pharmacogenomics*. 2008;9(9):1251–1259. [PubMed]
73. Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel “resistance”: where are we now? *Cardiovascular Therapeutics*. 2013;31(1):3–11. [PubMed]
74. Fontana P, Hulot JS, de Moerloose P, Gaussem P. Influence of CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms on clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(10):2153–2155. [PubMed]
75. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*. 2002;41(5):343-370. [PubMed]
76. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation*. 2003;107(1):32-37. [PubMed]
77. Lau WC, Gurbel PA. The drug-drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180(7):699-700. [PMC free article] [PubMed]
78. Abraham NS. Prescribing proton pump inhibitor and clopidogrel together: current state of recommendations. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2011;27(6):558-564. [PubMed]

79. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *Journal of Internal Medicine*. 2012;271(3):257-263. [PubMed]
80. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, et al. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2007;35(7):1096– 1104. [PubMed]
81. Rehmel JLF, Eckstein JA, Farid NA, et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metabolism and Disposition*. 2006;34(4):600–607. [PubMed]
82. Williams ET, Jones KO, Ponsler GD, et al. The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2. *Drug Metabolism and Disposition*. 2008;36(7):1227–1232. [PubMed]
83. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(12):2429– 2436. [PubMed]
84. Alexopoulos D, Panagiotou A, Xanthopoulou I, et al. Antiplatelet effects of prasugrel versus double clopidogrel in patients on hemodialysis and with high on-treatment platelet reactivity. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(12):2379-2385. [PubMed]
85. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Davlouros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *American Heart Journal*. 2011;162(4):733–739. [PubMed]
86. Alexopoulos D, Dimitropoulos G, Davlouros P, et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post-stenting more effectively than high-dose (150-mg) clopidogrel: the importance of cyp2c19 (*)2 genotyping. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(4):403-410. [PubMed]

87. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(4):354-362. [PubMed]
88. Neubauer H, Kaiser A, Busse B, Mügge A. Identification, evaluation and treatment of prasugrel low-response after coronary stent implantation—a preliminary study. *Thrombosis Research*. 2010;126(5):e389-e391. [PubMed]
89. Angiolillo DJ, Badimon JJ, Saucedo JF, et al. A pharmacodynamic comparison of prasugrel versus high-dose clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: results of the Optimizing anti-Platelet Therapy in diabetes Mellitus (OPTIMUS)-3 Trial. *European Heart Journal*. 2011;32(7):838-846. [PMC free article] [PubMed]
90. Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets*. 2012;23(2):83-90. [PubMed]
91. Xanthopoulou I, Stavrou EF, Kassimis G, Goudas P, Alexopoulos D. Resistance to high-maintenance dose of prasugrel treated by ticagrelor: a case report. *Platelets*. In press.
92. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012;51(5):305-318. [PubMed]
93. Antithrombotic trialist's collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*, 2002, 324, 71-86.
94. Antithrombotic trialist's (ATT) collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 2009, 373, 1849-1860.
95. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *The Lancet*. 2010;376(9748):1233– 1243. [PubMed]
96. Gurbel P., Erlinge D., Ohman E. et al. platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA*, 2012, 308 (17), 1785-1794.

97. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1297–1309. [PubMed]
98. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2001–2015. [PubMed]
99. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England Journal of Medicine*. 2012;367(14):1297–1309. [PubMed]
100. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Lancet* ,1996, 348,1329-1339.
101. Mehta S. , Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention : the PCI-CURE study . *Lancet*, 2001, 358 (9281), 527-533.
102. Chen Z., Jiang L. Chen Y. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomized placebo-controlled trial. *Lancet* , 2005, 366(9497),1607-1621.
103. Sabatine M., Cannon C. , Gibson C. et al. addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST segment elevation. *N. Engl. J.*, 2005, 352(12), 1179-1189.
104. Bhatt D., Fox K., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events . *N. Engl. J. Med.*, 2006,354 (16), 1706-1717.
105. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *The Lancet*.2010;376(9748):1233– 1243. [PubMed]
106. Michael A. Crouch, Vince J. Colucci, Patricia A. Howard, Sarah A. Spinler *Ann. P2Y12 Receptor Inhibitors: Integrating Ticagrelor into the Management of Acute Coronary Syndrome. Pharmacother* 2011;45:1151—1156.

107. Robert F. Storey, Richard C. Becker, Robert A. Harrington et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:2945—2953.
108. Briefing information for the July 28, 2010, meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/ucm220190.htm> (accessed 2011 Mar 9).
109. Thygesen K, Alpert J. S., Harvey D. White on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction: Universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2007;28, 230–268
110. მიოკარდიუმის ინფარქტი ST ელევაციით STEMI. კლინიკური პრაქტიკის ეროვნული რეკომენდაცია. 2007 წ.
111. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2012;126(7):875– 910. [PubMed]
112. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574–e651. [PubMed]
113. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2011;32(23):2999–3054. [PubMed]

114. Fox K.A.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Heart*. 2007; 93(2): 177–182.
115. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва. 2008, 25–26.
116. Добровольский А. В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно сосудистой системы. *РМЖ*. 2009. Т.17. №8 (347), 558–569.
117. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно– сосудистых средств. Москва. Бином. 2002. 625–655.
118. Шилов А.М. Инфаркт миокарда. Москва. Миклош. 2008. 85–90.
119. Mahaffey K., Wojdyla B., Carroll K., ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011, 124, 544–554.
120. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. Москва. 2008, 25–26.
121. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. King. SB. 3rd, Smith S,C, Jr, Hirshfeld J,W. Jr. et al. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008. Jan. 15, 51(2), 172–209.
122. The ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE–W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006. 367, 1903–1912
123. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST elevation. The CURE trial investigators // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345. P. 494–502.
124. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute

- myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 1607–21.
125. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352.
126. Chen Z., Jiang L. Chen Y. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction : randomized placebo-controlled trial. *Lancet* , 2005, 366(9497),1607-1621.
127. Schweikert B, Hahmann H, Leidl R. Validation of the EuroQoLquestionnaire in cardiac rehabilitation. *Heart* 2006;92:62-67
128. Hage C, Mattsson E, Stahle A. Long-term effects of exercise training on physical activity level and quality of life in elderly coronary patients – a three- to six-year follow-up. *Physiother Res Int* 2003;8:13-22
129. Kruse M, Hochstrasser S, Zwisler AD, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation: a cost assessment based on a randomized clinical trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:478-483
130. Lacey EA, Musgrave RJ, Freeman JV, et al. Psychological morbidity after myocardial infarction in an area of deprivation in the UK: evaluation of a self-help package. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2004;3:219-224
131. Kim J, Henderson RA, Pocock SJ, et al. Health-related quality of life after interventional or conservative strategy in patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: one-year results of the third Randomized Intervention Trial of unstable Angina (RITA-3). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:221-228
132. Arnold SV, Morrow DA, Wang K, et al. Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:107-115
133. Azmi S, Goh A, Fong A, Anchah L. Quality of life among patients with acute coronary syndrome in Malaysia. *Value in health regional issues* 6C (2015), 80-83
134. Levin L-A, Wallentin L, Bernfort L, et al. Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes – results from the PLATO trial. *Value in Health* 2013; 16:574-80

135. Janzon M, Levin LA, Swahn E. Invasive treatment in unstable coronary artery disease promotes health-related quality of life: results from the FRISC II trial. *Am Heart J* 2004;148:114-21
136. Swedeheart Arsrappport (Annual report). Uppsala, Sweden: UCR, 2010
137. Brazier J, Fitzpatrick R. Measures of health –related quality of life in an imperfect world: a comment on Dowie. *Health Econ* 2002;11(1):17-9: discussion 21-22
138. Guyatt G. Commentary on Jack Dowie, “Decision validity should determine whether a generic or condition-specific HRQOL measure is used in health care decisions”. *Health Econ* 2002;11(1):9-12: discussion 21-22
139. Ware J, Kosinski M, Keler S. SF-36 physical and mental health summary scales: a user’s manual. 5th ed. Boston: Health Assessment Lab; 1994
140. Ware JE. SF-36 physical and mental health summary scales. *Ann Rev Public Health* 1995;16:327-354