doi:10.25143/prom-rsu_2014-11_pdk

Rīgas Stradiņa universitāte

Inga Urtāne

ĢENĒTISKO FAKTORU IETEKME UZ PAPILDU KLOPIDOGRELA DEVU EFEKTIVITĀTI PERSONALIZĒTĀS TERAPIJAS NODROŠINĀŠANAI PACIENTIEM AR HIPORESPONSIVITĀTI

Promocijas darba kopsavilkums
farmācijas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – klīniskā farmācija

Rīga, 2014

Rīgas Stradiņa universitāte

Inga Urtāne

ĢENĒTISKO FAKTORU IETEKME UZ PAPILDU KLOPIDOGRELA DEVU EFEKTIVITĀTI PERSONALIZĒTAS TERAPIJAS NODROŠINĀŠANAI PACIENTIEM AR HIPORESPONSIVITĀTI

Promocijas darba kopsavilkums
farmācijas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – klīniskā farmācija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts: Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Kardioloģijas centrā un Latvijas Kardioloģijas zinātniskajā institūtā sadarbībā ar Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centru (BMC) un Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Šūnu transplantācijas centru.

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med. asociētais profesors **Gustavs Latkovskis**,
Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca,
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte,
Latvijas Universitātes Kardioloģijas Zinātniskais institūts

Dr. pharm. docente **Aina Silvija Štokmane,**
Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedra

Oficiālie recenzenti:
Dr. habil. biol. profesore **Ruta Muceniece**,
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultāte
Dr. biol. docente **Renāte Ranka**,
Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centra Molekulārās mikrobioloģijas nodaļa,
Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedra
Profesore Žaneta Petrulioniene,
Viļņas universitātes Medicīnas fakultāte

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 15. maijā plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.
Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

ESF EIROPAS SOCIĀLAIS FONDS IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ EIROPAS SAVIENĪBA

Promocijas darbs veikts ar ESF projekta "Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē" un valsts pētījumu programmas Nr. 4. "Jaunu profilakses, ārstniecības, diagnostikas līdzekļu un metožu, biomedicīnas tehnoloģiju izstrāde sabiedrības veselības uzlabošanai" projekta Nr. 1 "Aterosklerozes patoģenēzes un klīnisko izpausmju, cilmes šūnu un biomateriālu pētniecība" atbalstu.

Promocijas padomes sekretāre:
Dr. pharm. docente **Dace Bandere**

SATURS

Ievads 8

Darba hipotēzes 9

Darba mērķis 9

Darba uzdevumi 10

Darba zinātniskā novitāte 10

1. Darba metodes 12

1.1. Pētījuma izpildīšanas vieta 12

1.2. Pētījuma dizains un kopējās pacientu grupas atlases principi 12

1.3. Datu iegūšanas metodes 13
1.3.1. Apkopotā informācija par fenotipu 13
1.3.2. Ģenētiskās analīzes 15
1.3.3. Klopidogrela rezistences analīze 15
1.3.4. Datu statistiskās apstrādes metodes 16

2. Rezultāti 17

2.1. Pacientu vispārējs raksturojums 17

2.2. PRI variabilitāte pēc pirmās klopidogrela PD 19

2.3. Klopidogrela papildu PD efekts pacientiem ar PRI1 ≥60% 20

2.4. Rezistento pacientu raksturojums 23

2.5. Pacientu kopas ģenētiskais raksturojums....23

2.6. Trombocītu reaktivitātes indeksa variabilitāte atkarībā no genotipa...25
2.6.1. PRI1 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem....25
2.6.2. PRI2 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem....26
2.6.3. PRI3 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem....27
2.6.4. PRI4 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem....28
2.6.5. 10. un 40. dienas apsekošanas vizītes PRI rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem....29
2.6.6. PD skaits atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem ...29

2.7. Prehospitālas farmakoterapijas un esošu slimību ietekme uz PRI 30

2.8. Vispārējo un anamnnēzes datu salīdzinājums atkarībā no PRI1 30
2.8.1. ĶMI ietekme uz klopidogrela papildu PD un augstāku UD efektivitāti 333
2.8.2. PSI ietekme uz klopidogrela papildu PD un augstāku UD efektivitāti 35

2.9. Pacientu ilgtermiņa apsekošanas rezultāti....36

Diskusija 37

Praktiskais pielietojums....43

Secinājumi 43

Izmantotā literatūra....44

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

A2RB – angiotenzīna II receptoru blokatori

ABCB1 – ATF saistītās kasetes apakšsaimes B 1. loceklis

ABLH – augsta blīvuma liporoteīnu holesterīns

ADF – adenozīna difosfāts

AH – arteriāla hipertensija

AKEI – angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori

AKS – akūts koronārs sindroms

ALAT – alanīnaminotransferāze

APTL – aktivētais parciālais tromboplastīna laiks

ASAT – aspartātaminotransferāze

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

BB – beta blokatori

BMC – Biomedicīnas pētījumu un studiju centru

CABG – koronāro artēriju šuntēšana (*coronary artery bypass grafting*)

CD – cukura diabēts

CI – cerebrāls infarkts jeb insults

CK-MB – kreatīnkināzes MB frakcija

CRO – C-reaktīvais olbaltums

CYP – citohroms

DAPT – duāla antiagregantu terapija (*dual antiplatelet therapy*)

DES – ar zālēm pildīts stents (*drug eluting stent*)

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EDTA – etilēndiamīntetraacetāts

EF – izsviedes frakcija (*efection fraction*)

FITC – fluorescīna izotiocianāts

FK – funkcionālā klase

FUP – novērošana/apsekošana (*follow up*)

GP – glikoproteīns

HNS – hroniska nieru slimība

HSM – hroniska sirds mazspēja

INR – starptautiska normalizēta protrombīna laika attiecība

KH – kopējais holesterīns

KK – sirds kreisais kambaris

KKB – kalcija kanālu blokatori

KSS – koronārā sirds slimība

KV – kardiovaskulārs

ĶMI – ķermeņa masas indekss

LKC – Latvijas Kardioloģijas centrs

MDR1 – multizāļu rezistences proteīns 1

MFI – vidējā fluorescences intensitāte

MFIc – koriģētā vidējā flourescences intensitāte

MI – miokarda infarkts

NPL – nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NSTEMI – miokarda infarkts bez ST segmenta elevācijām

NYHA – Ņujorkas sirds asociācija (*New York Heart Association*)

PCI – perkutāna koronāra intervence

PCR – polimerāžu ķēdes reakcija (*polymerase chain reaction*)

PD – piesātinošā deva

PE – fikoeritrīns

PGE1 – prostaglandīns E1

PRI – trombocītu reaktivitātes indekss

PSI – protonu sūkņa inhibitori

PSKUS – Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca

SD – standartdeviācija

ST – stenta tromboze

STEMI – miokarda infarkts ar ST segmenta elevācijām

TG – triglicerīdi

TVR – mērķa asinsvada revaskularizācija (*target vessel revascularization*)

UD – uzturošā deva

VASP – vazodilatatorstimulējošais fosfoproteīns

VASP-P – vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna fosforilācijas pakāpe

ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns

IEVADS

Duāla antiagregantu terapija (DAPT), ko veido aspirīns kopā ar $P2Y_{12}$ receptoru antagonistu klopidogrelu, samazina aterotrombotisko komplikāciju risku pacientiem ar akūtu koronāru sindromu (AKS) un pēc perkutānas koronāras intervences (PCI) ar stenta implantāciju [*King et al.*, 2008, *Wijns et al.*, 2010]. Lai gan pēdējo gadu laikā DAPT shēmās tiek izmantoti arī jaunās paaudzes $P2Y_{12}$ receptoru antagonisti (prasugrels, tikagrelors) [*Bonello et al.*, 2010, *Wijns et al.*, 2010], tomēr pastāvošās šīs terapijas nepilnības kā terapijas izmaksu pieaugums un pierādījumu trūkums pacientiem pēc plānveida PCI vēl joprojām aktualizē arī klopidogrela izmantošanu [*Brandt et al.*, 2007, *Varenhorst et al.*, 2009].

Balstoties uz trombocītu funkciju testu rezultātiem, samazināta reakcija uz klopidogrelu (hiporesponsivitāte) pētījumos tiek aprakstīta līdz pat 50% gadījumu [*Gurbel et al.*, 2003, *O'Donoghue et al.*, 2006, *Angiolillo et al.*, 2007, *Bonello et al.*, 2010], savukārt klopidogrela īsta rezistence – 2 līdz 11% gadījumu [*Papathanasiou et al.*, 2007, *Kim et al.*, 2009]. Veiktajos pētījumos konstatēta hiporesponsivitātes (trombocītu reaktivitātes indekss (PRI) ≥50%) saistība ar kardiovaskulāras (KV) nāves, miokarda infarkta (MI) un stenta trombožu (ST) biežumu pacientiem pēc PCI [*Aradi et al.*, 2010, *Brar et al.*, 2011]. Tā kā ST incidence vērtējama kā reta (<1% pirmā gada laikā pēc PCI ar stenta implantāciju) [*Mallouk et al.*, 2012, *Sudhir et al.*, 2013], rodas jautājums, vai PRI <50% nav pārāk konservatīvs mērķis un vai nepietiktu ar PRI <60%, lai atlasītu pacientus ar klīniski nozīmīgi augstāku ST un KV notikumu risku [Motovska u.c., 2009].

Citohroma (*CYP*) *2C19* un ATF saistītās kasetes apakšsaimes B 1. locekļa (*ABCB1*) gēnu variācijas tiek saistītas ar hiporesponsivitāti un KV notikumu biežumu pacientiem ar klopidogrela terapiju [*Simon et al.*, 2009,

Wallentin et al., 2010, *Mega et al.*, 2010, *Bonello et al.*, 2012]. Samazināta atbildes reakcija uz DAPT biežāk tiek novērota pacientiem ar cukura diabētu (CD) [*Gurbel et al.*, 2007, *Ferreiro et al.*, 2010, *Hall et al.*, 2011], palielinātu ķermeņa masas indeksu (ĶMI) [*Feher et al.*, 2007, *Mallouk et al.*, 2012], ziņots arī par vienlaicīgi saņemto zāļu potenciālo ietekmi [*Gilard et al.*, 2008, *Kwok et al.*, 2012]. Literatūrā ir aprakstīti mēģinājumi pārvarēto hiporesponsivitāti ar papildu klopidogrela piesātinošām devām (PD) un lielākām uzturošām devām (UD) [*Price et al.*, 2011, *Bonello et al*., 2008, *Bonello-Palot et al.*, 2009]. Līdz šim ir maz pētījumu par *CYP2C19* un *ABCB1* gēnu variāciju ietekmi uz šo dozēšanas stratēģiju. Nav skaidrs, vai klopidogrela modificēto devu efektivitāte ir atkarīga no ģenētiskajiem faktoriem un vai tās pārvarēšanas stratēģija var atšķirties atkarībā no riska alēles veida.

DARBA HIPOTĒZES

- ģenētiskie un fenotipiskie faktori, kas veicina klopidogrela hiporesponsivitāti, dažādi ietekmē klopidogrela papildu PD un lielāku UD efektivitāti, tādēļ optimālākas DAPT stratēģija var atšķirties atkarībā no iespējamā hiporesponsivitātes vai rezistences mehānisma;
- pacientiem pēc PCI ar zālēm pildīta stenta (DES) implantācijas konservatīvāks PRI mērķis zem 60% ir tik pat drošs un efektīvs kā līdz šim pieņemtais mērķis zem 50%.

DARBA MĒRĶIS

Analizēt *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* ģenētisko polimorfismu ietekmi uz papildu klopidogrela PD (600 mg) un palielinātu UD (150 mg) efektu hiporesponsivitātes pārvarēšanai, kā arī noskaidrot augstāka PRI mērķa (<60%) drošumu ilgtermiņā 1 gada laikā.

DARBA UZDEVUMI

1. Analizēt klopidogrela standarta PD un papildu PD efektivitātes atšķirības polimorfismu genotipu grupās (*CYP2C19*, *CYP2C9*, *ABCB1*).
2. Analizēt klopidogrela papildu PD stratēģijas kopējo efektivitāti.
3. Identificēt iespējamos pacientus ar īstu klopidogrela rezistenci un noskaidrot, vai jaunākās paaudzes $P2Y_{12}$ receptoru inhibitori spēj pārvarēt hiporesponsivitāti šiem pacientiem.
4. Analizēt polimorfismu ietekmi uz palielinātu klopidogrela uzturošo dienas devu efektivitāti, salīdzinot ar standarta UD.
5. Noskaidrot fenotipisko faktoru mijiedarbību ar klopidogrela atkārtotām PD un lielāku UD.
6. Analizēt vienlaicīgi saņemtās citas medikamentozās terapijas ietekmi uz klopidogrela standarta devu un modificēto devu iedarbību.
7. Noskaidrot PRI mērķa <60% stratēģijas efektivitāti un drošumu 1 gada laikā pēc PCI ar DES.

DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

Klopidogrela hiporesponsivitātes iemeslu analīzei ir ļoti liela gan zinātniska, gan praktiska nozīme. Zinātniskajā telpā ir maz informācijas par konkrētu rīcību individuālam pacientam ar samazinātu atbildes reakciju uz klopidogrela terapiju, kā arī nav apskatīta papildu devu efektivitātes atkarība no genotipiem. Iepriekš veiktajos pētījumos papildu devu efektivitāte tika pārbaudīta akūtiem pacientiem pēc 600 mg klopidogrela PD saņemšanas, savukārt šajā pētījumā tika apzināta klopidogrela hiporesponsivitātes prevalence pacientiem arī pēc plāna PCI pēc 300 mg PD saņemšanas. Katram

pacientam tika izstrādāta individuāla PD un UD korekcija. Vieniem un tiem pašiem pacientiem ar konstatētu klopidogrela hiporesponsivitāti tika pārbaudīta trombocītu reaktivitāte ar dažādām UD (150 mg un 75 mg). Tika analizēta ģenētisko faktoru ietekme uz papildu PD un dažādu UD efektu. Tika pārbaudīta arī PRI virs 60% drošība, atlasot pacientu grupu ar iespējams augstāku KV notikumu risku.

1. DARBA METODES

1.1. Pētījuma izpildīšanas vieta

Pētījums veikts Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas (PSKUS) Latvijas Kardioloģijas centrā (LKC) un Latvijas Kardioloģijas zinātniskā institūtā sadarbībā ar Latvijas Biomedicīnas pētījumu un studiju centru (BMC) un PSKUS Šūnu transplantācijas centru.

1.2. Pētījuma dizains un kopējās pacientu grupas atlases principi

Prospektīvā pētījumā tika izmantoti LKC stacionēto pacientu dati, kuriem tika nozīmēta klopidogrela terapija trombožu profilaksei pēc DES stenta implantācijas un pēc AKS. Pētījumu apstiprināja PSKUS Attīstības biedrības Klīniskās izpētes ētikas komiteja (atzinums Nr. 300610 – 2L, 2010. gada 30. jūnijs).

Iekļaušanas kritēriji:

- Pacientam stacionēšanas reizē veikta PCI ar vismaz viena DES stenta implantāciju.
- Pacients ne ilgāk kā pirms 24 stundām saņēmis klopidogrela 300 mg vai 600 mg PD.
- Pacients rakstiski piekrīt piedalīties pētījumā, atkārtotai asins paraugu nodošanai, piekrīt ierasties uz apsekošanas (FUP) vizītēm un telefoniskām intervijām.

Izslēgšanas kritēriji:

- Pacients nevēlas piedalīties vai sagaidāma slikta līdzestība.
- Hroniska sirds mazspēja (HSM) IV funkcionālā klase pēc NYHA.
- Aktīva asiņošana vai hemorāģiska diatēze. Zināma trombocitopātija. Trombocītu skaits zem 100 000/mm^3.

- Perorālo antikoagulantu terapija.
- Zināma smaga aknu patoloģija (ciroze, hronisks hepatīts) vai kopējā bilirubīna koncentrācija asins serumā > 2 mg/dl (>34,2 μmol/l).
- Jebkurš hemorāģisks vai neprecizētas ģenēzes insults (CI).
- Malignitāte un citas nopietnas patoloģijas ar sagaidāmo dzīvildzi zem 1 gada.
- Zināma alerģija pret pētījumā izmantojamiem medikamentiem.

1.3. Datu iegūšanas metodes

1.3.1. Apkopotā informācija par fenotipu

Informācija par katru pētījumā iesaistīto pacientu pēc personas rakstiskas piekrišanas tika ierakstīta speciāli izstrādātā pētījuma anketā, kurai piešķirts speciāls kods. Informācija par pacienta identitāti (koda atšifrējums) un anketas glabājas tikai LKC un netiek nodotas tālāk. Par visiem pacientiem tika iegūta fenotipiskā informācija, kā arī veiktas laboratoriskās un ģenētisko polimorfismu analīzes. Par katru pacientu tika reģistrēti konvencionālie riska faktori: vecums, dzimums, informācija par smēķēšanas statusu (nesmēķētājs, aktīvs vai izbijis smēķētājs, ja atmetis pirms > 1 mēneša, cik ilgi nesmēķē (< vai > 1 gadu)), arteriālo hipertensiju (AH) (pakāpe, ilgums). Īpaši rūpīgi tika apkopoti dati par ST riska faktoriem: CD un tā tipu, CI un tā tipu, HSM un tās klasi, malignitāti, hronisku nieru slimību. Ievākti arī koronāras sirds slimības (KSS) anamnēzes dati: MI, to skaits, laiks kopš pēdējā MI. Tika apkopota informācija arī par revaskularizāciju anamnēzē (PCI skaits, ievietoto stentu skaits un veids, labotā artērija), koronāro artēriju šuntēšanu (CABG) (skaits, tips).

Apkopoti dati par farmakoterapiju (klopidogrels, aspirīns, citi nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), statīni, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitori (AKEI), angiotenzīna II receptoru blokatori (A2RB), beta blokatori (BB), kalcija kanālu blokatori (KKB), nitrāti, antiaritmiskie līdzekļi, protonu sūkņa inhibitori (PSIs) (tips, deva), antibakteriālie līdzekļi, līdekļi CD terapijai. Pacientam noteica svaru un augumu, aprēķināja ĶMI.

No laboratoriskiem raksturlielumiem serumā tika noteikts lipīdu (kopējais holesterīns (KH), augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ABLH), zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns (ZBLH), triglicerīdi (TG)), glikozes līmenis, aknu funkcionālie marķieri: alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartāmaminotransferāze (ASAT), kopējais bilirubīns, kreatinīns, C-reaktīvais olbaltums (CRO). Citrētā plazmā tika noteikts fibrinogēna līmenis, aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTL), starptautiska normalizēta protrombīna laika attiecība (INR), kardioloģiskie marķieri: troponīns I un kreatīnkināzes MB frakcija (CK-MB). Asins paraugā etilēndiamīntetraacetāta (EDTA) klātbūtnē – hemoglobīns, hematokrīts un asins šūnu (eritrocītu, leikocītu, trombocītu) skaits, vidējais eritrocītu un trombocītu tilpums, eritrocītu grimšanas ātrums.

Pēc 40 dienām tika veikta pacientu FUP vizīte, kuras laikā tika veikta atkārtota vazodilatatorstimulējošā fosfoproteīna (VASP) fosforilācijas analīze, nosakot PRI, kā arī reģistrēti dati par stacionēšanu pēdējo piecu nedēļu laikā (skaits, iemesls), balstoties uz slimnīcu izrakstu datiem, asiņošanas novērošanu, farmakoterapiju.

Telefonintervijas tika nodrošinātas šādos termiņos kopš iekļaušanas brīža – 3 mēneši, 6 mēneši, 1 gads.

1.3.2. Ģenētiskās analīzes

Visi pacienti pēc piekrišanas saņemšanas tika iekļauti Latvijas Genomu datu bāzē, kam ir saņemta Ētikas komisijas atļauja (atbildīgais *Dr. biol.* J. Kloviņš). Ģenētiskām analīzēm domātie asiņu paraugi (divi stobriņi ar EDTA (10ml, *BD Vacutainer*, *Franklin Lakes*, NJ, ASV) un viens SST stobriņš (*BD Vacutainer SST*^{TM} *Gel Separator Tube*, 5ml, *BD Vacutainer*, *Franklin Lakes*, NJ, ASV)) tika marķēti ar pacienta kodu un nogādāti Latvijas BMC. Dezoksiribonukleīnskābes (DNS) izdalīšana tika veikta pēc standarta fenola-izopropanola metodes. Tika noteikti septiņi polimorfismi: *CYP2C19**2, *CYP2C19**3, *CYP2C19**5, *CYP2C19**17, *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *ABCB1*. Genotipēšana tika veikta ar *Applied Biosystems TaqMan SNP Genotyping Assay*, izmantots *Vii7 Real-Time PCR system (Life Technologies)*. Paraugu genotipu signālu reģistrēšana tika veikta ar *AutoCaller 1.1* (*Applied Biosystems*) programmu.

1.3.3. Klopidogrela rezistences analīze

Klopidogrela rezistence definēta kā PRI ≥60% pēc pirmās PD 300 mg (plānveida PCI ar DES) vai 600 mg (primāra vai akūta PCI ar DES) saņemšanas. Ja PRI ≥60%, tad pacients saņēma līdz 3 papildu PD (3 × 600 mg) ar mērķi iegūt PRI <60%. Ja šo mērķi izdodas sasniegt ar papildu PD, tad pacientam tika nozīmēta klopidogrela terapija 150 mg / dienā pirmo mēnesi, turpinot ar standarta UD (75 mg / dienā), PRI analīze pēc 10 un 40 dienām. Ja ar šīm papildu PD PRI saglabājas ≥60%, tad pacientam tika nozīmēta cita antiagreganta (tikagrelors) terapija, PRI kontrole pēc 40 dienām. Ja PRI <60% jau pirmās analīzes laikā, tad pacients saņēma klopidogrela standarta UD (75 mg / dienā), PRI analīze pēc 40 dienām.

Analīze ar plūsmas citometru

VASP fosforilācijas analīze tika veikta, izmantojot PLT VASP/P2Y12 reaģentu komplektu (*BIOCYTEX*, Francija). Analīzes gaitā asins paraugs tika inkubēts ar prostaglandīnu E1 (PGE1) vai ar PGE1 un adenozīndifosfātu (ADF). Pēc šūnu permeabilizācijas fosforilētais VASP tika iezīmēts ar netiešo imunofluorescences metodi, izmantojot specifisku monoklonālo antivielu (16C2). Analīzes laikā ar plūsmas citometru (*Beckman Coulter FC Flow Cytometer Series*, *Beckman Coulter*, *Miami*, Florida, ASV), apstarojot paraugus ar argona lāzera stariem, no ar fluorescīna izotiocionāta (FITC) un fikoeritrīna (PE) iezīmētajām antivielām ieguva starojumu attiecīgi 495–521nm un 565–585nm frekvences diapazonā. FITC fluorohromu starojuma intensitāte korelē ar VASP koncentrāciju paraugā. PRI tika aprēķināts, izmantojot vidējās fluorescenes intensitāti (MFI – angl. *mean fluorescence intensity*) pēc šādas formulas: $PRI = (MFIc_{PGE1} - MFIc_{(PGE1 + ADP)}) / MFI_{c\ PGE1}) \times 100$.

1.3.4. Datu statistiskās apstrādes metodes

Datu statistiskā apstrāde tika veikta ar SPSS programmu (*IBM SPSS Statistics Version 17*, *SPSS inc*., ASV). Par statistiski ticamiem rezultātiem tika uzskatīti dati ar p vērtību <0,05. Kvantitatīvie mainīgie tika aprakstīti ar aritmētisko vidējo un standartdeviāciju (SD). Kategoriskie jeb kvalitatīvie mainīgie tika raksturoti kā skaits un procentuāla proporcija. Mainīgie, kuru dispersija krasi atšķīrās no normālās, tika transformēti, tuvinot dispersiju normālai, un tālākos aprēķinos tika izmantotas tikai transformētās vērtības. Normāli sadalīto kvantitatīvo mainīgo salīdzinājumi tika veikti ar Stjūdenta t-testu starp divām grupām vai ANOVA metodi starp trīs un vairāk grupām. Saistība starp diviem kvantitatīvajiem mainīgajiem, kā arī starp ģenētisko variāciju grupām un kvantitatīvo mainīgo tika analizēta ar lineārās regresijas

metodi. Kategoriskie mainīgie tika salīdzināti ar Pīrsona χ^2 testu vai Fišera eksakto testu atbilstoši testu lietošanas nosacījumiem. Ģenētisko faktoru ietekmes analīzei tika veiktas daudzmainīgās analīzes. Kvantitatīvo mainīgo analīzei tika izmantota multiplā lineārā regresija un ANCOVA metode.

Novēroto genotipu atbilstība Hārdija-Veinberga līdzsvaram tika pārbaudīta ar χ^2 atbilstības testu (*Chi-square Goodness of Fit test*), salīdzinot novēroto un sagaidāmo genotipu biežumu. Sagaidāmais genotipu biežums tika aprēķināts pēc novēroto alēļu biežuma un to kombināciju varbūtības, lietojot formulu: $(p \times q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$, kur p – izplatītākās alēles sastopamības biežums, q – retākās alēles sastopamības biežums, pp, pq, qq – abu alēļu kombinācijas, kas veido attiecīgos genotipus.

2. REZULTĀTI

2.1. Pacientu vispārējs raksturojums

Laika posmā no 2010. gada septembra līdz 2012. gada decembrim tika iekļauti 94 pacienti atbilstoši pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem. Pētījuma personu kopas fenotipiskais raksturojums (demogrāfiskie un riska faktori, laboratoriskie raksturlielumi un prehospitālā terapija) apkopots 2.1. tabulā. No pētījuma pacientiem lielākā daļa (75 pacienti; 79,8%) tika stacionēti plāna kārtā un tikai 19 pacienti (20,2%) akūtā kārtā PCI ar DES veikšanai.

Pētījuma personu kopas (n=94) neģenētisko parametru raksturojums

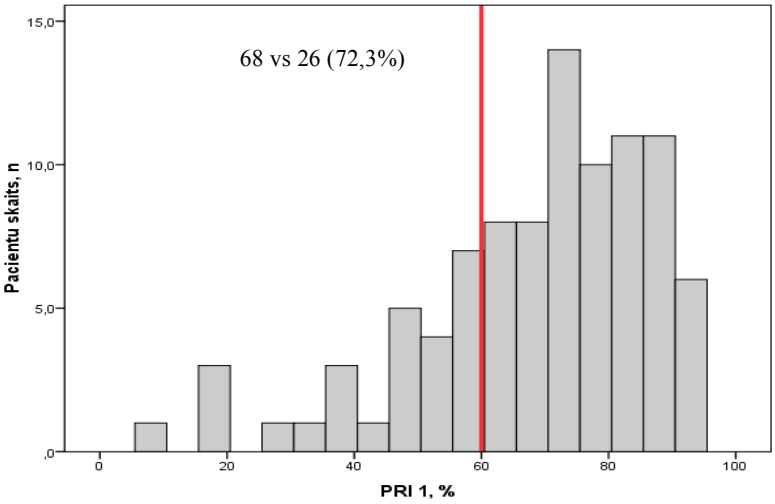
Parametrs	
Vecums (gadi), vidējais±SD	63,0±9,7
Dzimums – vīrieši, n (%)	50 (53,2)
ĶMI (kg/m^2), vidējais±SD	29,7±4,6
Adipozitāte (ĶMI >30kg/m^2), n (%)	40 (42,6)
Vidukļa apkārtmērs (cm), vidējais±SD	103,5±11,0
Aktīvs smēķētājs, n (%)	11 (11,7)
CD, n (%)	28 (29,8)
AH, n (%)	84 (89,4)
I pakāpe	14 (18,2)
II pakāpe	58 (75,3)
III pakāpe	5 (6,5)
HSM, n (%)	59 (64,1)
NYHA I	18 (30,5)
NYHA II	38 (64,4)
NYHA III	3 (5,1)
CABG anamnēzē, n (%)	2 (2,1)
PCI anamnēzē, n (%)	30 (31,9)
PCI indikācija, n (%)	
Stabila KSS	75 (79,8)
Nestabila stenokardija	9 (9,6)
STEMI	8 (8,5)
NSTEMI	2 (2,1)
Prehospitālā medikamentozā terapija, n (%)	
Aspirīns	71 (75,5)
Aspirīna deva:	
50 mg / dienā	1 (1,5)
75 mg / dienā	15 (22,4)
100 mg / dienā	45 (67,1)
150 mg / dienā	6 (9,0)
Klopidogrels	6 (6,4)
PSI	12 (13,3)
PSI tips:	
Pantoprazols	6 (50,0)
Omeprazols	6 (50,0)
Statīni	68 (75,6)
BB	65 (72,2)
AKEI un A2RB	64 (71,1)
KKB	35 (38,9)
Nitrāti	17 (18,9)

Parametrs	
Antiaritmiskie līdzekļi	1 (1,1)
Benzodiazepīni	3 (3,4)
Omega-3	16 (18,0)
Laboratoriskie raksturlielumi, vidējais±SD	
Leikocītu skaits, 10^9/l	7,7±2,2
Hemoglobīns, g/l	1,4±0,2
Trombocītu skaits, 10^3/l	224,7±52,4
Fibrinogēns, g/l	3,4±1,3
Kreatinīns, µmol/l	83,8±23,7
Nieru filtrācijas ātrums, ml/min	63,2±23,9
KH, mmol/l	4,6±1,4
ABLH, mmol/l	1,2±0,4
ZBLH, mmol/l	2,7±1,1
TG, mmol/l	1,4±0,9

ĶMI – ķermeņa masas indekss, CABG – koronāro artēriju šuntēšana, STEMI – miokarda infarkts ar ST segmenta elevācijām, NSTEMI – miokarda infarkts bez ST segmenta elevācijām, CD – cukura diabēts, MI – miokarda infarkts, PCI – perkutāna koronāra intervence, HSM – hroniska sirds mazspēja, AH – arteriāla hipertensija, PSI – protonu sūkņa inhibitori, BB – beta blokatori, KKB – kalcija kanālu blokatori, AKEI – angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori, A2RB – angiotenzīna II receptoru blokatori, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, TG – triglicerīdi, SD – standartdeviācija.

2.2. PRI variabilitāte pēc pirmās klopidogrela PD

Pacienti pirms PCI saņēma klopidogrela PD, attiecīgi 89,4% pacientu saņēma 300 mg, savukārt 10,6% – 600 mg. Vidējais PRI1 pēc pirmās klopidogrela standarta PD bija 68,4±18,8%. Plāna pacientiem, kuri bija saņēmuši 300 mg klopidogrela PD, PRI1 nebija statistiski ticami zemāks, salīdzinot ar akūtiem pacientiem, kuri saņēma lielāku (600 mg) klopidogrela PD atbilstoši vadlīnijām (67,7±19,6 vs 74,0±8,0; p=0,321). Tika novērota liela PRI1 interindividuālā variabilitāte pētījuma pacientu vidū pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas, attiecīgi no 8% līdz 94%. Lielākai daļai pacientu pēc pirmās PD PRI bija virs 60% (n=68; 72,3%) (skat. 2.1. attēlu). Visiem pacientiem ar pirmo PD 600mg PRI1 ≥60%.



2.1. att. Trombocītu reaktivitātes indeksa variabilitāte pacientiem pēc pirmās PD saņemšanas

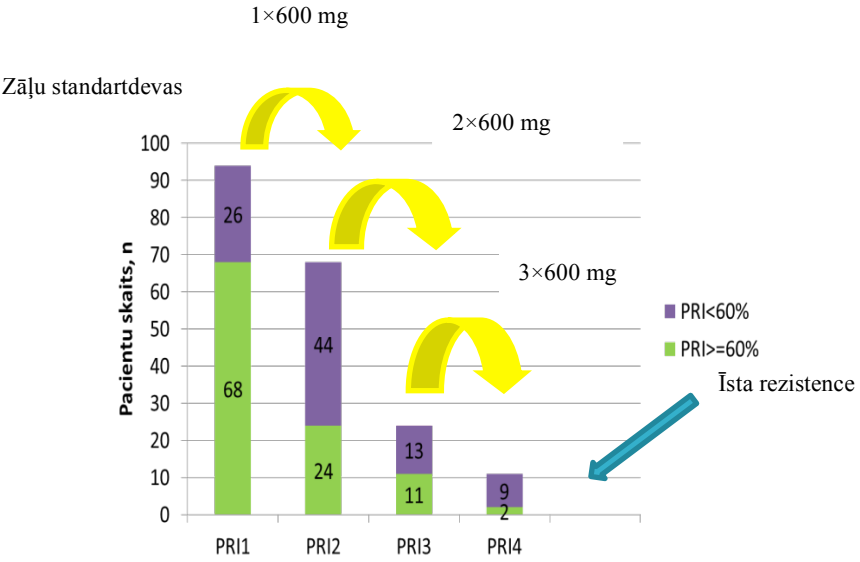
PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI – trombocītu reaktivitātes indekss.

2.3. Klopidogrela papildu PD efekts pacientiem ar PRI1 ≥60%

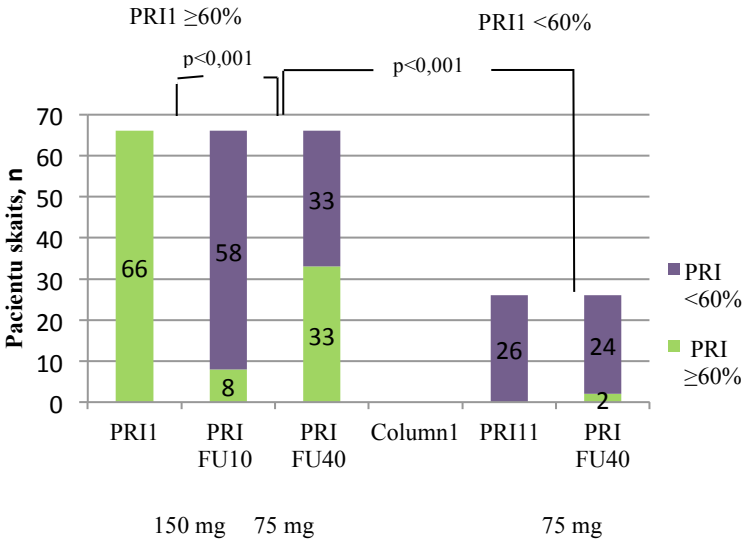
Pacienti saņēma papildu PD, lai iegūtu PRI <60%. Papildu PD efektivitāte redzama 2.2. attēlā. Mērķa PRI tika sasniegts pēc vienas, divām vai trīs papildu PD, attiecīgi 44 (46,8%), 13 (13,8%) un 9 (9,6%) pacientiem. Pēc maksimālā papildu PD skaita saņemšanas tikai 2 pacientiem neizdevās iegūt PRI <60%, kuriem tika nozīmēta cita antiagreganta (tikagrelora) terapija, kura novērošanas analīzē pēc 40 dienām uzrādīja pārliecinošu efektivitāti, salīdzinot ar PRI4 (12,0±1,4 vs 73,0±4,2; p=0,042) (skat. 2.4. attēlu).

Pilnas novērošanas analīzes laikā pacientiem ar PRI1 ≥60% tika pārbaudīta dažādu klopidogrela UD efektivitāte, attiecīgi pēc 10 dienām – UD 150 mg / dienā un pēc 40 dienām – UD 75 mg / dienā, savukārt pacientiem ar PRI1 <60% – kontrole tikai pēc 40 dienām (UD 75 mg / dienā). Tikai 8

(12,1%) pacientiem ar PRI1 ≥60% paaugstinātas UD (150 mg / dienā) lietošanas laikā novēroja neapmierinošu atbildes reakciju uz klopidogrela terapiju (PRI FU10 ≥60%), kas bija statistiski ticami retāk, salīdzinot ar standarta UD atbilstoši vadlīnijām (75 mg / dienā) periodu, kad PRI FU40 ≥60% konstatēja 33 (50,0%) pacientiem (p<0,001) (2.3. attēls). Pacientiem ar PRI1 <60% statistiski ticami retāk (n=2; 7,7%) novēroja neapmierinošu klopidogrela atbildes reakciju standarta UD lietošanas laikā pēc 40 dienām nekā pacientiem ar PRI1 ≥60% (p<0,001).

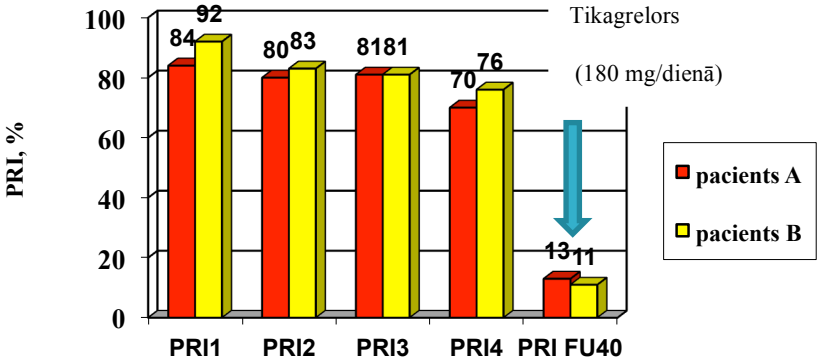


2.2.att. PRI rezultāti pacientiem, kam pielietotas papildu PD (600mg) (n=94)
PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI2, PRI3, PRI4 – attiecīgi PRI pēc pirmās, otrās un trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas.



2.3. att. VASP PRI rezultāti pacientiem ar pirmo PRI ≥60% un PRI <60% un pilnu novērojumu (n=66 vs 26)*

*Izņemot pacientus ar tikagrelora terapiju. Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests. PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI FU10 – 10. dienas apsekošanas vizītes PRI analīze, PRI FU40 – 40. dienas apsekošanas vizītes PRI analīze.



2.4. att. Pacienti ar klopidogrela rezistenci

PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI2, PRI3, PRI4 – attiecīgi PRI pēc pirmās, otrās un trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas. PRI FU40 – 40. dienas apsekošanas vizītes PRI analīze.

2.4. Rezistento pacientu raksturojums

Pacients A

Sieviete, 69 g.v. Stacionēta plāna kārtā ar diagnozi stabila stenokardija, saņēmusi klopidogrelu 300mg PD. ĶMI 40,0 kg/m2, nesmēķē. AH 40 gadus, HSM II funkcionālā klase (FK) (NYHA). MI, CD, CI, HNS anamnēzē noliedz, PCI un CABG iepriekš nav veikta. **Lietotie medikamenti:** aspirīns, statīni, BB, AKEI/A2RB, KKB; klopidogrelu iepriekš nav lietojusi. Stacionārā KH 7,2 mmol/l, ABLH 1,17 mmol/l, ZBLH 4,8 mmol/l, TG 2,6 mmol/l. **Genotips** *CYP2C19**2 – AG, *CYP2C19**17 – CT, *CYP2C9**2 – CC, *CYP2C9**3 – AA. **VASP rezultāti:** PRI = 84%, 80%, 81%, 70%; uzsākts tikagrelors (FU40 VASP PRI = 13%).

Pacients B

Sieviete, 48 g.v. Stacionēta plāna kārtā ar diagnozi stabila stenokardija, saņēmusi klopidogrelu 300 mg PD. ĶMI 33,0 kg/m2, bijusi smēķētāja (35 pac.g.), pārtraukusi mazāk kā pirms gada. Primāra AH 2. pakāpe 10 gadus, HSM I FK (NYHA), neinsulinējams CD 10 gadus. MI, CI, HNS anamnēzē noliedz, PCI un CABG iepriekš nav veikta. **Lietotie medikamenti:** aspirīns, statīni, BB, AKEI/A2RB; klopidogrelu iepriekš nav lietojusi. Stacionārā KH 3,7 mmol/l, ABLH 1,01 mmol/l, ZBLH 2,0 mmol/l, TG 1,4 mmol/l, glikoze 7,9 mmol/l. **Genotips** *CYP2C19**2 – AG, *CYP2C19**17 – CC, *CYP2C9**2 – CC, *CYP2C9**3 – AA. **VASP rezultāti:** PRI = 92%, 83%, 81%, 76%; uzsākts tikagrelors (FU40 VASP PRI = 11%).

2.5. Pacientu kopas ģenētiskais raksturojums

Ģenētisko analīžu rezultāti un alēļu biežums pacientu kopā parādīts 2.2. tabulā. Analizētie polimorfismi bija Hārdija-Veinberga līdzsvarā. Ģenētiskās analīzes tika veiktas 93 pacientiem, jo viens pacients no tām attiecās pētījuma laikā.

2.2. tabula

Ģenētiskās variācijas pacientu kopā

Polimorfisms	Genotips	Pacientu skaits, n (%)	p	Alēle	Alēles prevalence
CYP2C19					
*CYP2C19**2 (*G681A/ rs4244285*) ‡	GG (wt/wt)	71 (76,3)	0,686	G	0,876 (163)
	AG (wt/*2)	21 (22,6)		A	0,124 (23)
	AA (*2/*2)	1 (1,1)			
*CYP2C19**3 (*G636A/ rs4986893*)	GG (wt/wt)	92 (98,9)	0,958	G	0,995 (185)
	AG (wt/*3)	1 (1,1)		A	0,005 (1)
*CYP2C19**5 (*C1297T/ rs56337013*)	CC (wt/wt)	90 (100,0)	NA	C	1,000 (90)
	CT (wt/*5)				
*CYP2C19**17 (*C806T/ rs12248560*)	CC (wt/wt)	36 (38,7)	0,523	C	0,634 (118)
	CT (wt/*17)	46 (49,5)		T	0,366 (68)
	TT (*17/*17)	11 (11,8)			
CYP2C9					
*CYP2C9**2 (*C430T/ rs1799853*)	CC (wt/wt)	86 (92,5)	0,706	C	0,962 (179)
	CT (wt/*2)	7 (7,5)		T	0,038 (7)
*CYP2C9**3 (*A1075C/ rs1057910*)	AA (wt/wt)	79 (84,9)	0,433	A	0,925 (172)
	CA (wt/*3)	14 (15,1)		C	0,075 (14)
ABCB1					
ABCB1 (*C3435T/ rs1045642*)	CC	17 (18,2)	0,410	C	0,452 (84)
	CT	50 (53,8)		T	0,548 (102)
	TT	26 (28,0)			

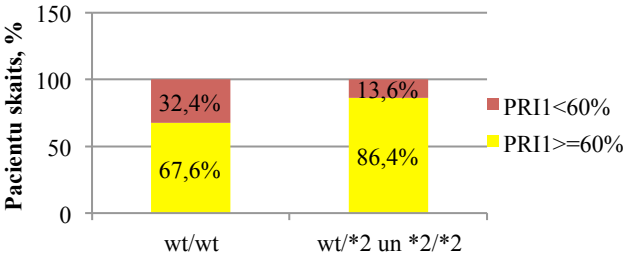
‡Iekavās kursīvā norādītas nukleotīdu izmaiņas un kārtas numuri Nacionālajā Biotehnoloģiju Informācijas centra SNP (*single-nucleotide polymorphism)* datubāzē (bdSNP). NA – nav piemērojams (*angl. non-applicable).* Ar wt apzīmēta biežāk sastopamā (*wild-type)* neizmainītas funkcijas citohroma alēle.

2.6. Trombocītu reaktivitātes indeksa variabilitāte atkarībā no genotipa

2.6.1. PRI1 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

Vidējie PRI1 rezultāti katrā polimorfismu grupā apkopoti 2.3. tabulā. Vismaz vienas *CYP2C19**2 alēles nēsātāji (wt/*2 un *2/*2) uzrādīja statistiski ticami augstāku PRI1, salīdzinot ar normālu genotipu (wt/wt), attiecīgi 78,2±13,1 un 65,3±19,5; p=0,005. *CYP2C19**17 paaugstinātas funkcijas alēles nēsātājiem (wt/*17 un *17/*17) novēroja tendenci uz samazinātu PRI, salīdzinot ar neizmainītas funkcijas alēles nēsātājiem (wt/wt), attiecīgi 64,7±20,7; 68,7±20,8 un 73,0±15,0 (p=0,140).

Pēc pirmās klopidogrela PD pacientu prevalence ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli bija statistiski ticami augstāka grupā ar PRI1 ≥60%, salīdzinot ar neizmainītas funkcijas alēles nēsātājiem, attiecīgi 86,4% (19/22) un 67,6% (48/71); p=0,087 (skat. 2.5. attēlu). Pacienti ar *CYP2C19**17 neizmainītas funkcijas alēlēm (wt/wt) biežāk bija grupā ar PRI ≥60% nekā pacientu grupā ar PRI <60%, attiecīgi 80,6% un 19,4% (p=0,146).



2.5. att. Pirmās klopidogrela PD efektivitātes atšķirības no *CYP2C192 genotipa (p=0,087)**

Aprēķinos izmantots *Chi-square* tests. PRI1 – pirmā VASP PRI analīze pēc pirmās klopidogrela standarta PD saņemšanas. Attēloti procenti no kopējā pacientu skaita ar šādu genotipu.

Vidējās PRI1 vērtības polimorfismu genotipu grupās (n = 93)

Polimorfisms	PRI1, % (SD)	p
*CYP2C19**2		
wt/wt	65,3 (19,5)	**0,016**
wt/*2	77,7 (13,2)	
*2/*2	89,0 (-)	
*CYP2C19**3		
wt/wt	68,2 (19,0)	0,472
wt/*3	82,0 (-)	
*CYP2C19**17		
wt/wt	73,0 (15,0)	0,140
wt/*17	64,7 (20,7)	
*17/*17	68,7 (20,8)	
*CYP2C9**2		
wt/wt	68,6(18,9)	0,687
wt/*2	65,6 (20,6)	
*CYP2C9**3		
wt/wt	69,1 (17,7)	0,385
wt/*3	64,3 (25,2)	
ABCB1		
CC	67,0 (22,5)	0,379
CT	66,5 (18,7)	
TT	72,8 (16,9)	

Aprēķinos izmantots neatkarīgo izlašu t-tests (divām grupām) un one-way ANOVA variācijas analīze (trīs grupām), attēloti vidējie rezultāti. PRI1 – pirmā VASP PRI analīze pēc pirmās klopidogrela standarta PD saņemšanas, SD – standartdeviācija.

2.6.2. PRI2 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

*CYP2C19**2 vismaz vienas samazinātas funkcijas alēles nēsātājiem vidējais PRI2 bija statistiski ticami augstāks, salīdzinot ar neizmainītas funkcijas alēles nēsātājiem, attiecīgi 57,0±19,1 un 40,8±21,5; p=0,006 (skat. 2.4. tabulu). Pēc pirmās papildu PD lielāks PRI samazinājums vērojams *CYP2C19**2 neizmainītas funkcijas alēles homozigotiem nekā *2 alēles nēsātājiem (35,5±16,8 un 25,5±15,6; p=0,025). Citu apskatīto genotipu grupās šādas atšķirības netika novērotas.

2.4. tabula

Vidējās PRI2 un vidējās ΔPRI1-2 vērtības katrā genotipa grupā (n=67)*

Polimorfisms	n	Vid. PRI2, % (SD)	p	Vid. ΔPRI1-PRI2, %p	p
*CYP2C19**2					
wt/wt	48	40,8 (21,5)	0,006	35,5 (16,8)	**0,025**
wt/*2 un *2/*2	19	57,0 (19,1)		25,2 (15,6)	
*CYP2C19**17					
wt/wt	29	47,4 (20,9)	0,517	31,7 (16,2)	0,705
wt/*17un *17/*17	38	43,9 (22,9)		33,3 (17,8)	
*CYP2C19**3					
wt/wt	66	45,1 (22,0)	0,398	32,8 (17,1)	0,392
wt/*3	1	64,0 (-)		18,0 (-)	
*CYP2C9**2					
wt/wt	63	45,5 (21,9)	0,878	32,3 (17,1)	0,659
wt/*2	4	43,8 (27,3)		36,3 (17,4)	
*CYP2C9**3					
wt/wt	58	44,7 (22,5)	0,525	32,9 (17,5)	0,691
wt/*3	9	49,8 (19,2)		30,4 (14,3)	
ABCB1					
CC	11	49,6 (21,9)	0,504	32,9 (17,1)	0,719
CT/TT	56	44,6 (22,1)		30,8 (17,3)	

%p – procentpunkti, PRI2 – otrā PRI analīze, ΔPRI1-2 – izmaiņas PRI rādītājos pēc pirmās papildu klopidogrela piesātinošās devas, SD – standartdeviācija, * – analīzē iekļauti pacienti pēc pirmās klopidogrela papildu PD saņemšanas.

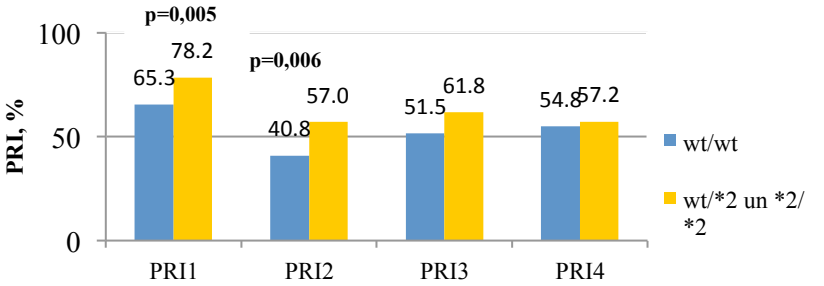
2.6.3. PRI3 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

Otru klopidogrela papildu PD saņēma 24 pacienti. *CYP2C19**2 alēles nēsātājiem saglabājās PRI atšķirības, attiecīgi *CYP2C19**2 alēles klātbūtnē vidējais PRI bija augstāks nekā pacientiem bez šī polimorfisma (61,8±11,6 un 51,5±15,2; p=0,078). PRI samazinājums saglabāja statistiski ticamu atšķirību, attiecīgi 9,0±5,9 pacientiem ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli un 18,9±10,2 pacientiem ar neizmainītas funkcijas (wt/wt) alēlēm (p=0,009). *CYP2C9**2 heterozigoti biežāk bija hiporesponsivitātes grupā, salīdzinot ar pacientiem bez šī polimorfisma. *CYP2C19**17 alēles nēsātājiem

bija vērojama tendence uz mazāku vidējo PRI3 (53,3±15,3 un 59,6±13,1; p=0,293) un izteiktāku PRI samazinājumu pēc otrās klopidogrela papildu PD saņemšanas (17,2±10,8 un 11,1±7,6; p=0,131), salīdzinot ar wt/wt homozigotiem. Citu analizēto genotipu grupās PRI neatšķīrās.

2.6.4. PRI4 rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

Trešā klopidogrela papildu PD mūsu pētījumā bija nepieciešama 11 pacientiem. Gan *CYP2C19**2, gan *CYP2C19**17 alēles nēsātājiem iepriekš novērotās tendences praktiski bija izzudušas. To var izkaidrot ar nelielo pacientu skaitu, kuriem bija nepieciešama trešā klopidogrela papildu PD atbilstoši pētījuma devu stratēģijai. Pacientiem ar *CYP2C19**2 genotipu PRI izmaiņas pēc katras klopidogrela papildu PD redzamas 2.6. attēlā.



2.6. att. PRI variabilitāte atkarībā no *CYP2C192 genotipa pēc katras klopidogrela piesātinošās devas (n=93)**

Aprēķinos izmantots neatkarīgo izlašu t-tests, attēloti vidējie rezultāti. PRI1 – pirmā VASP PRI analīze, PRI2, PRI3, PRI4 – attiecīgi PRI pēc pirmās, otrās un trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas.

2.6.5. 10. un 40. dienas apsekošanas vizītes PRI rezultāti atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

*CYP2C19**2 vismaz vienas samazinātas funkcijas alēles nēsātājiem (wt/*2 un *2/*2), kuriem PRI1 ≥60%, desmit dienu apsekošanas vizītē PRI bija statistiski ticami augstāks, saņemot palielinātu klopidogrela UD (150 mg / dienā), salīdzinot ar šī genotipa neizmainītas funkcijas alēles homozigotiem (53,3±12,1 un 40,3±13,5; p=0,001). Šī tendence saglabājās arī 40. dienas apsekošanas vizītes laikā, lietojot klopidogrelu devā 75 mg / dienā, attiecīgi 65,5±10,4 un 56,3±14,5; p=0,020. Pārējo genotipu starpā netika novērotas statistiski ticamas atšķirības.

*CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēles nēsātājiem tendence PRI būt augstākam saglabājas statistiski ticama visu pētījumā iekļauto pacientu 40. dienas apsekošanas vizītes laikā, ko nenovēro pārējo analizēto genotipu ietvaros. PRI FU40 bija augstāks pacientiem ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli, lietojot 75 mg / dienā klopidogrela UD (63,1±11,3 un 50,3±17,1; p=0,002). Mērķa PRI <60% gan ar palielinātu, gan ar standarta klopidogrela UD statistiski ticami retāk tika sasniegts *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēles nēsātājiem, salīdzinot ar neizmainītas funkcijas alēles nēsātājiem, attiecīgi ar UD 150 mg / dienā 70,6% un 93,8%; p=0,024 un ar UD 75 mg / dienā 23,5% un 58,5%; p=0,014.

2.6.6. PD skaits atkarībā no *CYP2C19*, *CYP2C9* un *ABCB1* genotipiem

Pacientiem ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli (wt/*2 un *2/*2) biežāk nepieciešamas vairākas atkārtotas papildu PD pētījuma mērķa sasniegšanai (PRI <60%), salīdzinot ar neizmainītas funkcijas alēles nēsātājiem (wt/wt), attiecīgi PRI1, PRI2, PRI3, PRI4: 18,2%, 36,4%, 22,7%, 22,7% un 36,6%, 46,5%, 9,9%, 7,0%; p=0,043. Pacientiem ar *CYP2C19**2

normālu genotipu (wt/wt) visbiežāk nepieciešama tikai viena klopidogrela papildu PD (46,5%), salīdzinot ar pacientiem ar šī genotipa samazinātas funkcijas alēlēm, kuriem bieži nepieciešama vēl trešā un ceturtā klopidogrela PD.

2.7. Prehospitālas farmakoterapijas un esošu slimību ietekme uz PRI

Analizējot pacientu prehospitāli lietoto medikamentu saistību ar PRI, novēroja, ka pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši klopidogrelu, ir zemāks vidējā PRI1 rezultāts±SD, salīdzinot ar pacientiem bez iepriekš saņemtas klopidogrela terapijas, attiecīgi 49,8±16,0 un 69,7±18,4 (atkarīgo izlašu t-tests: t=2,568; p=0,012). PRI1 rezultāts statistiski ticami atšķīrās pie dažādām aspirīna devām (F=4,668; p=0,005), savukārt pie dažādiem PSI tipiem netika novērota PRI1 rezultāta statistiski ticama atšķirība (F=4,365; p=0,063). Starp citu saņemto medikamentu prehospitālo terapiju un PRI1 rezultātu netika novērotas statistiski ticamas atšķirības.

Analizējot PRI1 atkarībā no pacientu slimībām anamnēzē, tika secināts, ka vidējais PRI1 pacientiem ar un bez insulta atšķīrās statistiski ticami (t=2,106; p=0,038). Starp citām pacientiem esošām slimībām un PRI1 rezultātu netika novērotas statistiski ticamas atšķirības.

2.8. Vispārējo un anamnnēzes datu salīdzinājums atkarībā no PRI1

Pacientiem ar PRI1 ≥60% novēroja lielāku ĶMI, attiecīgi 30,7±4,8 kg/m^2 un 27,1±2,8 kg/m^2 (p=0,001), statistiski ticami biežāk novēroja arī adipozitāti, attiecīgi 35 (51,5%) un 5 (19,2%) pacientiem (p=0,005). Pacientu grupā ar PRI1 <60% biežāk bija pacienti, kuri jau pirms PCI ambulatori bija lietojuši klopidogrelu, attiecīgi 5 (19,2%) un 1 (1,5%) pacients (p=0,006). Pacientu grupā ar PRI1 ≥60% novēroja statistiski ticamu tendenci biežākai PSI lietošanai (p=0,046). Omega-3 taukskābes biežāk ambulatori bija lietojuši

pacienti no grupas ar PRI1 <60% (n=8; 33,3%, salīdzinot ar pacientu grupu ar PRI ≥60% (n=8; 12,3%) (p=0,022). Starp citiem analizētiem parametriem statistiski ticamas atšķirības netika novērotas (skat. 2.5. tabulu).

2.5. tabula

Vispārējie un anamnēzes dati pacientiem ar PRI1 ≥60% un PRI1 <60%

	PRI1 <60% (n=26)	**PRI1 ≥60% (n=68)**	**p**
Vecums (gadi), vidējais±SD	63,6±10,9	62,8±9,2	0,713
Vīrieši, n (%)	13 (50,0)	37 (54,4)	0,701
ĶMI (kg/m^2), vidējais±SD	27,1±2,8	30,7±4,8	**0,001**
Adipozitāte (ĶMI >30kg/m^2), n (%)	5 (19,2)	35 (51,5)	**0,005**
MI anamnēzē, n (%)	8 (30,8)	25 (36,8)	0,586
HSM, n (%)	15 (57,7)	44 (66,7)	0,473
NYHA I	7 (46,7)	11 (25,0)	
NYHA II	8 (53,3)	30 (68,2)	0,209
NYHA III	-	3 (6,8)	
CABG, n (%)	1 (3,8)	1 (1,5)	0,643
Kardiovaskulārie riska faktori, n (%)			
Aktīvs smēķētājs	2 (7,7)	9 (13,4)	0,556
CD	9 (34,6)	19 (27,9)	0,527
AH	24 (92,3)	60 (89,6)	0,803
I pakāpe	5 (23,8)	9 (16,1)	0,304
II pakāpe	16 (76,2)	42 (75,0)	
III pakāpe	-	5 (8,9)	
PCI indikācija, n (%)			
Stabila KSS	23 (88,5)	52 (76,5)	0,258
Nestabila stenokardija	2 (7,7)	7 (10,3)	
STEMI	-	8 (11,8)	
NSTEMI	1 (3,8)	1 (1,5)	
Lietoto zāļu terapija, n (%): prehospitāli			
Aspirīns	22 (84,6)	49 (72,1)	0,205
Aspirīna deva:			
50 mg / dienā	1 (5,0)	-	
75 mg / dienā	3 (15,0)	12 (25,5)	0,098
100 mg / dienā	16 (80,0)	29 (61,7)	

150 mg / dienā	-	6 (12,8)	
Klopidogrels	5 (19,2)	1 (1,5)	**0,006**
PSI	3 (12,5)	9 (13,6)	0,888
PSI tips:			
Pantoprazols	3 (100,0)	3 (33,3)	**0,046**
Omeprazols	-	6 (66,7)	
Statīni	18 (75,0)	50 (75,8)	0,941

BB	17 (70,8)	48 (72,7)	0,859
AKEI un A2RB	19 (79,2)	45 (68,2)	0,309
KKB	7 (29,2)	28 (42,4)	0,254
Nitrāti	4 (16,7)	13 (19,7)	0,745
Antiaritmiskie līdzekļi	-	1 (1,5)	0,544
Benzodiazepīni	1 (4,2)	2 (3,1)	0,800
Omega-3	8 (33,3)	8 (12,3)	**0,022**
Intrahospitāli			
PSI	18 (69,2)	51 (76,1)	0,496
PSI tips: Pantoprazols	16 (88,9)	41 (80,4)	0,662
Omeprazols	2 (11,1)	9 (17,6)	
Statīni	25 (96,2)	65 (97,0)	0,833
BB	23 (88,5)	59 (88,1)	0,957
AKE un A2RB	22 (84,6)	62 (92,5)	0,246
KKB	12 (46,2)	32 (47,8)	0,889
Nitrāti	8 (30,8)	23 (34,3)	0,744
Antiaritmiskie līdzekļi	1 (3,8)	3 (4,5)	0,893
Benzodiazepīni	5 (19,2)	7 (10,4)	0,257
Omega-3	1 (9,1)	6 (20,7)	0,389
Laboratoriskie raksturlielumi, vidējais ± SD			
Leikocītu skaits, 10^9/l	7,5±1,5	7,8±2,4	0,445
Hemoglobīns, g/l	1,4±1,2	1,4±2,2	0,591
Trombocītu skaits, 10^3/l	239,1±48,8	219,1±53,0	0,090
Fibrinogēns, g/l	3,2±0,8	3,4±1,4	0,573
Kreatinīns, µmol/l	80,2±16,2	84,5±26,1	0,440
Nieru filtrācijas ātrums, ml/min	55,8±15,3	66,0±26,0	0,063
KH, mmol/l	4,3±1,1	4,6±1,4	0,297
ABLH, mmol/l	1,3±0,4	1,2±0,4	0,649
ZBLH, mmol/l	2,5±0,9	2,1±1,2	0,404
TG, mmol/l	1,2±0,7	1,5±0,9	0,179
Angiogrāfija and perkutāna koronāra intervence			
Laboto asinsvadu skaits	1,1±0,3	1,0±0,2	0,531

pacientam, vidējais±SD			
Stentu skaits pacientam, vidējais±SD	1,4±0,6	1,4±0,6	0,987
DES skaits pacientam, vidējais±SD	1,2±0,4	1,2±0,5	0,920

2.5. tabulas nobeigums

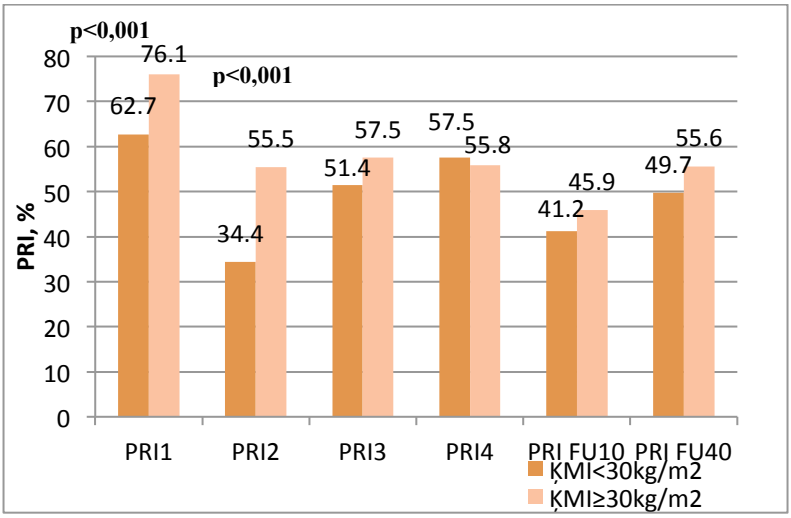
	PRI1 <60% (n=26)	PRI1 ≥60% (n=68)	p
GP IIb/IIIa inhibitoru lietošana, n (%)	12 (46,2)	32 (47,8)	0,889

Aprēķinos izmantots neatkarīgo izlašu t-tests, attēlojot vidējos rezultātus (SD); Chi-square tests, iekavās norādīti procenti no kopējā pacientu skaita konkrētā faktora grupā. ĶMI – ķermeņa masas indekss, CABG – koronāro artēriju šuntēšana, KSS – koronārā sirds slimība, STEMI – miokarda infarkts ar ST segmenta elevācijām, NSTEMI – miokarda infarkts bez ST segmenta elevācijām, CD – cukura diabēts, MI – miokarda infarkts, PCI – perkutāna koronāra intervence, HSM – hroniska sirds mazspēja, AH – arteriāla hipertensija, HNS – hroniska nieru slimība, CI – cerebrāls infarkts, PSI – protonu sūkņa inhibitori, BB – beta blokatori, KKB – kalcija kanālu blokatori, AKEI – angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori, A2RB – angiotenzīna II receptoru blokatori, KH – kopējais holesterīns, ABLH – augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns, ZBLH – zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns, TG – triglicerīdi , DES – ar zālēm pārklāts stents, GP – glikoproteīns, SD – standartdeviācija.

2.8.1. ĶMI ietekme uz klopidogrela papildu PD un augstāku UD efektivitāti

Pēc pirmās klopidogrela papildu PD saņemšanas pacientiem ar hiporesponsivitāti novēroja lielāku vidējo ĶMI, attiecīgi 32,8±3,9 kg/m^2 un 29,6±4,9 kg/m^2 (p=0,007). Pacientiem pēc otrās un trešās papildu PD saņemšanas šī tendence saglabājās, lai gan nebija statistiski ticama. Abu apsekošanas vizīšu laikā pacientiem ar lielāku ĶMI bija lielāks arī PRI, attiecīgi PRI FU10 ≥60% un <60% grupās 33,1±4,9 un 30,2±4,6 (p=0,097) un PRI FU40 ≥60% un <60% grupās 30,9±4,3 un 29,0±4,7 (p=0,058).

Pacientiem ar adipozitāti (ĶMI ≥30kg/m^2) PRI statistiski ticami atšķīrās gan pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas, attiecīgi 62,7 vs 72,1 (p<0,001), gan arī pēc pirmās klopidogrela papildu PD, respektīvi 34,4 vs 55,5 (p<0,001) (skat. 2.7. attēlu). Vidējais PRI samazinājums pēc klopidogrela pirmās papildu PD saņemšanas (vid. ΔPRI1-PRI2) bija statistiski ticami zemāks pacientu grupā ar ĶMI ≥30kg/m^2, attiecīgi 26,0±15,8%p un 39,6±15,3%p (p=0,001). Gan augstāka, gan standarta UD šajā grupā bija mazāk efektīva, attiecīgi 62,5% un 51,4% pacientu, salīdzinot ar grupu, kur ĶMI <30kg/m^2.



2.7. att. Adipozitātes ietekme uz klopidogrela devu stratēģiju

Aprēķinos izmantots neatkarīgo izlašu t-tests, attēloti vidējie rezultāti. PRI2, PRI3, PRI4 attiecīgi VASP PRI analīze pēc pirmās, otrās un trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas. PRI FU10 – 10. dienas apsekošanas PRI analīze, PRI FU40 – 40. dienas apsekošanas PRI analīze.

2.8.2. PSI ietekme uz klopidogrela papildu PD un augstāku UD efektivitāti

Stacionārā PSI terapiju saņēma 69 (73,4%) pacienti, no kuriem 1 (1,5%) pacients lietoja esomeprazolu, 11 (15,9%) pacienti – omeprazolu un 57 (82,6%) pacienti – pantoprazolu. Pēc klopidogrela pirmās papildu PD saņemšanas hiporesponsivitātes grupā vairāk bija PSI lietotāju, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņēma PSI terapiju, attiecīgi 16 (69,6%) un 7 (30,4%) (p=0,381). Šī tendence vairs nebija vērojama pēc trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas. Pie abām klopidogrela UD PSI lietotāju skaits bija procentuāli lielāks grupās ar PRI ≥60%, attiecīgi 87,5% un 76,5%. Pētījuma klopidogrela devu stratēģijas laikā novēroja palielinātas vidējās PRI vērtības pacientiem, kuri lietoja omeprazolu vai esomeprazolu, salīdzinot ar pacientu grupu ar pantoprazola terapiju (skat. 2.6. tabulu). Citi vienlaicīgi saņemtie medikamenti būtiski neietekmēja PRI.

2.6. tabula

Vidējā PRI atšķirības pacientiem pēc klopidogrela papildu PD un abu UD saņemšanas atkarībā no saņemtā PSI tipa

Vid. PRI, % (SD)	n	Omeprazola un esomeprazola lietotāju grupa	n	Pantoprazola lietotāju grupa	p
PRI2	10	52,3 (41,3)	41	41,3 (19,8)	0,124
PRI3	4	63,0 (4,1)	12	50,8 (11,0)	0,052
PRI4	4	50,5 (9,1)	2	58,0 (0,0)	0,366
PRI FU10	10	51,1 (16,8)	41	42,2 (12,0)	0,060
PRI FU40	12	55,5 (17,2)	57	52,0 (16,9)	0,534

Aprēķinos izmantots neatkarīgo izlašu t-tests, attēloti vidējie rezultāti (SD). PRI1 – VASP PRI pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas, PRI2, PRI3, PRI4 attiecīgi VASP PRI analīze pēc pirmās, otrās un trešās klopidogrela papildu PD saņemšanas. PRI FU10 – 10. dienas apsekošanas PRI analīze, PRI FU40 – 40. dienas apsekošanas PRI analīze.

2.9. Pacientu ilgtermiņa apsekošanas rezultāti

Ilgtermiņa apsekošana tika veikta visiem 94 (100%) pacientiem ar vidējo apsekošanas laiku 20,9±8,2 mēneši. Tika konstatēta viena kardiāla nāve 9 mēnešus pēc PCI pacientam, kas sākotnēji tika iedalīts grupā ar PRI <60%, ko var uzskatīt par iespējamu stenta trombozi (1,1%).Tika konstatēti 2 (2,2%) MI, kas abi bija pacientu grupā ar hiporesponsivitāti. 1 (1,1%) pacientam no hiporesponsivitātes grupas tika veikta CABG, savukārt 22 (23,7%) pacientiem tika veikta PCI, no kurām 2 bija mērķa asinsvada revaskularizācija (TVR), 1 (1,1%) TLR, 21 (22,8%) pacientam cita asinsvada PCI.

DISKUSIJA

Darbā iegūtie rezultāti norāda uz *CYP2C19**2 alēles nozīmīgu negatīvu ietekmi uz klopidogrela papildu PD un augstāku UD efektivitāti. Šīs alēles nēsātājiem PRI samazinās mazāk pēc pirmās klopidogrela papildu PD saņemšanas, kā arī augstāka UD ir retāk efektīva, salīdzinot ar pacientiem bez šī polimorfisma. Tendence uz mazāku PRI samazinājumu saglabājas arī turpmāko papildu PD stratēģijas laikā, neiegūstot statistisko ticamību skaitliski mazo pacientu grupu dēļ. Pēc mums pieejamās informācijas starptautiski citējamā literatūrā pašreiz nav atrodami pētījumi, kuros vieniem un tiem pašiem pacientiem būtu analizēta iepriekš minēto ģenētisko polimorfismu ietekme gan uz papildu PD, gan uz dažādu UD efektivitāti. Tā kā lielākā daļa no pacientiem bija stacionēti plāna PCI ar DES veikšanai, līdz ar to mūsu pētījuma dati liecina par šo polimorfismu ietekmi arī uz standarta klopidogrela PD (300 mg) šo pacientu grupai atbilstoši vadlīnijām.

Darba rezultāti norāda, ka pacientiem ar vismaz vienu samazinātas funkcijas *CYP2C19**2 alēli PRI pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas ir statistiski ticami augstāks, salīdzinot ar pacientiem bez šī polimorfisma. Šī atrade sakrīt ar literatūras datiem [*Bonello et al.*, 2010, *Bonello et al.*, 2012], kur *CYP2C19**2 heterozigotiem novēroja augstākas PRI vērtības pēc klopidogrela PD saņemšanas, salīdzinot ar pacientu grupu bez samazinātas funkcijas alēles. Savukārt pacientiem ar vismaz vienu *CYP2C19**17 paaugstinātas funkcijas alēli mēs pētījumā novērojām tendenci uz labāku klopidogrela efektivitāti, ko apstiprina arī zinātniskā literatūra, kur šīs alēles nēsātājiem novēro zemākas PRI vērtības pēc klopidogrela PD saņemšanas [*Sibbing et al*., 2010].

Mūsu pētījumā nenovērojām citu *CYP2C19* un *CYP2C9* analizēto genotipu ietekmi uz PRI pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas. Jāatzīmē,

ka šiem genotipiem samazinātas funkcijas alēles bija reti sastopamas, kas var kavēt līdzīgas asociācijas atrades kā *CYP2C19**2 gadījumā.

Papildu PD stratēģija *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēles nēsātājiem mūsu pētījumā bija mazāk efektīva, attiecīgi novēroja mazāku PRI samazinājumu, lielāku nepieciešamo PD skaitu, salīdzinot ar pacientiem bez samazinātas funkcijas alēles. Tomēr lielākai daļai pacientu arī *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēles klātbūtnē izdevās sasniegt mūsu pētījuma PRI robežmērķi. Arī *CYP2C19**2 homozigotam mūsu pētījumā šī devu stratēģija izrādījās sekmīga. Jāpiebilst, ka pacientiem ar īstu rezistenci bija tikai viena *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēle, kas norāda uz iespējamu citu faktoru ietekmi hiporesponsivitātes predispozīcijai. Citu *CYP2C19* un *CYP2C9* genotipu gadījumā PD efekti bija līdzīgi polimorfismu grupās. *CYP2C19**2 genotipa ietekme ir plaši pētīta un aprakstīta arī zinātniskajā literatūrā [*Simon et al.*, 2009, *Trenk et al.*, 2008, *Wallentin et al.*, 2010, *Simon et al.*, 2011], kur šo samazinātas funkcijas alēli saista ar palielinātu išēmisko notikumu un ST risku [*Gurbel et al.*, 2005, *Blindt et al*., 2007]. Arī *Bonello et al*. veiktajā pētījumā 88% pacientu ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli 3 klopidogrela papildu PD stratēģija apliecināja efektivitāti, sasniedzot PRI<50% [*Bonello et al.*, 2010]. Var secināt, ka gan *CYP2C19**2 heterozigotiem, gan homozigotiem var sasniegt pietiekamu klopidogrela aktīvā metabolīta līmeni, izmantojot lielas klopidogrela devas. Tā kā bieži pētījumos šo pacientu ar abām *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēlēm skaits ir mazs, tādēļ nepieciešama plašāka izpēte šai pacientu grupai.

Mūsu pētījuma rezultāti neapstiprina *ABCB1* C3435T genotipa ietekmi uz klopidogrela terapijas efektivitāti. Balstoties uz mūsu iegūtajiem datiem, varam runāt par tendenci uz augstākām PRI1 vērtībām pacientiem ar TT genotipu pēc klopidogrela standarta PD saņemšanas, lai gan netika sasniegta

statistiski ticama atšķirība. Nesen publicētajā meta-analīzē *ABCB1* genotipa T alēle bija asociēta ar KV notikumu risku tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši 300 mg klopidogrela PD, pretēji pacientiem pēc 600 mg PD [*Su et al.*, 2012]. Citu publikāciju rezultāti par šī genotipa lomu ir pretrunīgi. Piemēram, PLATO pētījumā ziņots par *ABCB1* 3435CC genotipa korelāciju ar paaugstinātu KV nāves, MI un CI notikumu attīstību [*Wallentin et al.*, 2010], savukārt TRITON-TIMI 38 pētījuma rezultāti liecina par augstāku iepriekš minēto KV notikumu risku pacientiem ar pretēju (3535TT) *ABCB1* genotipu [*Mega et al.*, 2010].

Neskatoties uz palielinātu PRI robežvērtību, pēc pirmās VASP analīzes hiporesponsivitātes prevalence mūsu pētījuma pacientu vidū pēc standarta PD saņemšanas bija augstāka (72,3%) nekā bija sagaidāms. Maz ticams, ka pacientu skaits ar samazinātu reakciju uz klopidogrelu Latvijā ir vidēji lielāks nekā līdzīgos iepriekš publicētos pētījumos [*Bonello et al.*, 2010, *Gurbel et al.*, 2003, *Angiolillo et al.*, 2007, *O'Donoghue et al.*, 2006], kur biežāk hiporesponsivitāti konstatē 50–60% gadījumu. Iespējams, ka augstāku PRI vērtību pētījuma pacientu grupā varēja netieši provocēt klopidogrela 300 mg PD izmantošana, lai gan pacientiem pēc plāna PCI novēroja zemāku PRI nekā pēc 600 mg PD saņemšanas, kas ir indicēta AKS gadījumā. Iemesls šādiem pētījuma rezultātiem varētu būt tāds, ka AKS pacientiem vērojama augstāka trombocītu reaktivitāte trombocītu aktivācijas pamatslimības dēļ. Šiem pacientiem mēdz būt arī citi nekoriģēti riska faktori, kamēr pacientiem ar plāna PCI KSS diagnoze noteikta jau agrāk un jau tiek lietoti medikamenti sekundārai profilaksei. Iespējams, ka ticamāks skaidrojums PRI augstajām vērtībām varētu būt tas, ka iekļaušanas kritērijs bija DES stentu izvēle, ko invazīvais kardiologs biežāk izvēlās pacientiem ar CD un sarežģītākiem asinsvadu bojājumiem. Arī tas, ka VASP analīze tika veikta pēc PCI nevis pirms, varētu paaugstināt PRI, lai gan tam pierādījumu nav.

Mūsu pētījumā stratēģija par papildu PD izmantošanu pacientiem ar hiporesponsivitāti būtu vērtējama kā diezgan sekmīga, respektīvi, lielākai daļai pacientu izdevās sasniegt PRI mērķi ar klopidogrela papildu PD, izņemot 2 pacientus, kuriem PRI saglabājās virs 60%. Tas liecina par klopidogrela īstas rezistences samērā reto sastopamību, kas netieši norāda uz augstāka PRI mērķa izvēli, lai atlasītu pacientu grupu ar augstāku ST un KV notikumu risku. Arī citu autoru dati apstiprina šo papildu PD pozitīvo efektu klopidogrela hiporesponsivitātes pārvarēšanai [*Bonello et al.*, 2009, *Bonello et al.*, 2010].

Jāatzīmē, ka mūsu pētījuma 2 pacientiem ar īstu klopidogrela rezistenci antiagregantu terapijas nomaiņa uz jaunākas paaudzes medikamentu tikagreloru izrādījās pārliecinoši veiksmīga. Apsekojuma vizītē pēc 40 dienām PRI iegūtās skaitliskās vērtības samazinājumā novēroja strauju kritumu, attiecīgi par 57%p un 65%p. Tikagrelors kā jaunās paaudzes $P2Y_{12}$ receptoru inhibitors arī citos pētījumos uzrāda lielāku trombocītu inhibīcijas pakāpi gan PD, gan UD lietošanas laikā, salīdzinot ar klopidogrelu [*Wallentin et al.*, 2009, *James et al.*, 2012]. Līdz ar to īstas klopidogrela rezistences gadījumā tā ir laba medikamentozā alternatīva, ja nav kontrindicēts.

Mūsu pētījumā pirmo reizi Latvijā tika pielietota VASP analīze trombocītu reaktivitātes noteikšanai. Šo metodi izvēlējāmies, balstoties uz šī testa priekšrocībām, no kurām kā būtiskākās jāatzīmē tās, ka analīzi neietekmē citi vienlaicīgi saņemtie medikamenti (piemēram, aspirīns, GP IIb/IIIa receptoru inhibitori) un ka analīzei nepieciešams mazs asiņu daudzums (4ml), ko var nepieciešamības gadījumā uzglabāt līdz analīzes veikšanai istabas temperatūrā līdz pat 48 stundām [*Bonello et al.*, 2010]. Kā galvenais šīs metodes trūkums jāatzīmē darbietilpīgs un laikietilpīgs parauga sagatavošanas un analīzes process.

Ņemot vērā to, ka vēl joprojām nav vienotas nostādnes par PRI robežvērtību VASP analīzes gadījumā, kas definētu samazinātu klopidogrela darbību un ietekmētu klīnisko iznākumu, palielinot KV notikumu risku, mūsu izvēlētais PRI mērķis bija <60%. Pārbaudot šī mērķa drošību un efektivitāti ilgtermiņā, pirmā gada laikā stenta trombozi konstatēja 1 (1,1%) pacientam no mūsu pētījuma grupas ar atbilstošu klopidogrela darbību – PRI1 bija 52%. Iespējams, ka PRI mērķis <50% šim pacientam būtu drošāks, lai gan 40 dienu apsekojuma vizītē šim pacientam PRI bija pat zem šīs normas – 46%. Biežāk citos zinātniskos pētījumos izmantotās PRI robežvērtības svārstās no 50 līdz 70% [*Blindt et al.*, 2007, *Aradi et al.*, 2012, *Bonello et al.*, 2012].

Mūsu pētījumā novērojām augstākas PRI vērtības pacientiem ar *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli abu UD lietošanas laikā. Jāatzīmē, ka paaugstināta UD (150 mg / dienā) šīs alēles nēsātājiem bija efektīvāka, salīdzinot ar standarta UD (75 mg / dienā). Citu mūsu pētījumā analizēto genotipu gadījumā statistiski ticamas klopidogrela UD efektivitātes atšķirības netika novērotas. Literatūrā sastop datus, ka *CYP2C19**2 heterozigotiem trīskāršota UD (225 mg / dienā) sasniedz to pašu efektu kā klopidogrela standarta UD pacientiem bez samazinātas funkcijas alēles [*Mega et al.*, 2011]. Šāda sakarība par augstākas klopidogrela UD efektivitāti *CYP2C19**2 alēles nēsātājiem novērota arī citos iepriekš publicētos ziņojumos [*Price et al.*, 2011, *Price et al.*, 2012, *Aleil et al.*, 2008], lai gan vēl joprojām nav datu par KV notikumu samazinājumu pēc šādas terapeitiskās stratēģijas izmantošanas.

Mūsu pētījuma rezultāti atspoguļo ĶMI, kā arī vēdera apkārtmēra asociāciju ar PRI gan klopidogrela PD, gan UD statēģijas laikā, kura uzrāda statistisko ticamību pēc standarta un pirmās klopidogrela papildu PD. Ļoti spilgti tas vērojams pacientiem ar adipozitāti (ĶMI $\geq 30 kg/m^2$). Citu kardiovaskulāro riska faktoru (CD, smēķēšana) gadījumā statistiskas atšķirības

uz pētījuma terapijas stratēģiju nenovēro. Arī citos pētījumos tiek novērota ĶMI statistiski ticama asociācija ar PRI pēc klopidogrela PD, ko saista ar nepietiekamu klopidogrela devu šiem pacientiem [*Bonello-Palot et al.*, 2009].

Ņemot vērā vienlaicīgi lietotos medikamentus klopidogrela terapijas laikā, mūsu pētījuma rezultāti norāda uz tendenci augstākām PRI vērtībām visā pētījuma devu stratēģijas laikā, vienlaicīgi lietojot omeprazolu vai esomeprazolu. Gan papildu klopidogrela PDs, gan augstāka UD bija mazāk efektīvas omeprazola un esomeprazola lietotāju grupā, salīdzinot ar pantoprazola lietotāju grupu. Šīs PRI grupu atšķirības nesasniedza statistisko ticamību mazā pacientu skaita dēļ, kas bija lietojuši omeprazolu un esomeprazolu ambulatori. Arī stacionārā biežāk tika nozīmēta pantoprazola terapija. Citu vienlaicīgi saņemto zāļu ietekme uz klopidogrela terapiju mūsu pētījumā netika novērota. Vēl joprojām veikto klīnisko pētījumu rezultāti par PSI un klopidogrela mijiedarbību ir pretrunīgi [D'Ugo et al., 2013, Fernando et al., 2011]. Lai gan par klopidogrela un PSI mijiedarbību nav pārliecinošu datu, tomēr ieteicams izvairīties no omeprazola un esomeprazola lietošanas, kas ir PSI ar pastiprinātu afinitāti uz *CYP2C19* enzīmu.

Kā galvenās atšķirības no citiem līdzīgiem pētījumiem, piemēram, *Bonello et al.* pētījuma [*Bonello et al.*, 2012] var atzīmēt to, ka pacientu skaits mūsu pētījumā bija mazāks, lielākā daļa no pacientiem bija stacionēti plāna PCI veikšanai, saņemot klopidogrela 300 mg PD atbilstoši vadlīnijām, arī PRI mērķis bija augstāks. Jāpiebilst, ka PRI noteikšana pacientiem tika veikta pēc PCI.

Kā mūsu pētījuma priekšrocību var minēt to, ka PRI noteikšanai izmantojām tieši VASP metodi, kuras rezultātu nevar ietekmēt aspirīna un GP IIb/IIIa inhibitoru vienlaicīga lietošana, atšķirībā no tādām bieži lietotām metodēm kā Verify Now tests un PlateletWorks. Pie galveniem pētījuma

trūkumiem var minēt relatīvi mazo pacientu skaitu, neviendabīgu pacientu grupu (iekļauti gan plāna, gan akūtie pacienti).

PRAKTISKAIS PIELIETOJUMS

Mūsu pētījuma rezultāti var veicināt sekmīgas terapeitiskās stratēģijas izvēli pacientiem ar samazinātu atbildes reakciju uz klopidogrela terapiju. Vienlaicīga trombocītu reaktivitātes un *CYP2C19**2 alēles klātbūtnes noteikšana var būt pārāka nekā tikai trombocītu funkcionālo testu izmantošana atsevišķi, lai sasniegtu optimālu P2Y12 inhibīcijas pakāpi katram pacientam.

Pēc mūsu pētījuma datiem *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēles noteikšana ļautu prognozēt, ka standarta PD un UD būs mazāk efektīvas, īpaši pacientiem ar citiem hiporesponsivitāti provocējošiem faktoriem – palielinātu ĶMI, kā arī vienlaicīgu PSI, īpaši omeprazola vai esomeprazola terapiju.

SECINĀJUMI

1. Pacientiem ar vismaz vienu *CYP2C19**2 samazinātas funkcijas alēli klopidogrela standarta PD spēja nomākt trombocītu reaktivitāti ir zemāka. Hiporesponsivitātes gadījumā *CYP2C19**2 alēles klātbūtne ir asociēta ar papildu PD samazinātu efektivitāti.
2. Gandrīz divām trešdaļām pacientu ar klopidogrela hiporesponsivitāti jau pēc pirmās papildu PD izdodas sasniegt mērķa PRI <60%, kas liecina par klopidogrela papildu PD efektivitāti vairumā gadījumu.
3. Īstu klopidogrela rezistenci novēro reti – 2,1% pacientu, kam nav iespējams sasniegt PRI <60% pat ar trīs papildu PD. Klopidogrela rezistences gadījumā tikagrelors ir pārliecinoši efektīvs.

4. Pacientiem, kas ir *CYP2C19**2 alēles nēsātāji, ar standarta UD (75 mg) trīs ceturtdaļās gadījumu netiek novērota atbilstoša trombocītu inhibīcija. Augstāka 150 mg klopidogrela UD šiem pacientiem ir efektīvāka, bet joprojām nav pietiekama 29% gadījumu.
5. Adipozitāte ir svarīgs fenotipisks faktors, kas pasliktina gan papildu PD, gan augstāku UD efektivitāti pacientiem ar klopidogrela hiporesponsivitāti.
6. PSI lietotājiem ir tendence uz samazinātu klopidogrela efektivitāti gan pēc papildu PD, gan abu UD lietošanas laikā. Omeprazola un esomeprazola lietotājiem klopidogrela efektivitāte ir zemāka visā klopidogrela devu stratēģijas laikā, salīdzinot ar pantoprazola lietotājiem.

7. Viena gada laikā tika konstatēta tikai viena iespējama stenta tromboze, kas liek domāt par piesātinošo devu stratēģijas relatīvu drošību ilgtermiņā atbilstoši PRI mērķim <60%. Tomēr PRI mērķi <60% nepieciešams apstiprināt lielākos prospektīvos pētījumos.

8.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Aleil B., Jacquemin L., De Poli F., et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study // JACC Cardiovasc Interv*,* 2008; 1 (6)**:** 631–638.

2. Angiolillo D. J., Fernandez-Orliz A., Bernardo E., et al. Variability in Individual Responsiveness to Clopidogrel. Clinical Implications, Management, and Future Perspectives. // JACC*,* 2007; 49 (14)**:** 1505–1516.

3. Aradi D., Komocsi A., Price M. J., et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis // Int J Cardiol, 2012; 167 (5): 2140–2148.

4. Aradi D., Komocsi A., Vorobcsuk A., et al. Prognostic significance of high on-clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis // Am Heart J, 2010; 160 (3): 543–551.

5. Blindt R., Stellbrink K., De Taeye A., et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis // Thromb Haemost, 2007; 98 (6): 1329–1334.

6. Bonello-Palot N., Armero S., Paganelli F., et al. Relation of body mass index to high on-treatment platelet reactivity and of failed clopidogrel dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients undergoing percutaneous coronary intervention // Am J Cardiol, 2009; 104 (11): 1511–1515.

7. Bonello L., Armero S., Ait Mokhtar O., et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism // J Am Coll Cardiol, 2010; 56 (20): 1630–1636.

8. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis // Am J Cardiol, 2009; 103 (1): 5–10.

9. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study // J Am Coll Cardiol, 2008; 51 (14): 1404–1411.

10. Bonello L., Camoin-Jau L., Mancini J., et al. Factors associated with the failure of clopidogrel dose-adjustment according to platelet reactivity monitoring to optimize P2Y12-ADP receptor blockade // Thromb Res, 2012; 130 (1): 70–74.

11. Bonello L., Tantry U. S., Marcucci R., et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate // J Am Coll Cardiol, 2010; 56 (12): 919–933.

12. Brandt J. T., Payne C. D., Wiviott S. D., et al. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation // Am Heart J, 2007; 153 (1): 66 e69–16.

13. Brar S. S., Ten Berg J., Marcucci R., et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data // J Am Coll Cardiol, 2011; 58 (19): 1945–1954.

14. D'ugo E., Rossi S., De Caterina R. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? // Intern Emerg Med, 2013; P.13.

15. Feher G., Koltai K., Alkonyi B., et al. Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications // Int J Cardiol, 2007; 120 (2): 188–192.

16. Fernando H., Dart A. M., Peter K., Shaw J. A. Proton pump inhibitors, genetic polymorphisms and response to clopidogrel therapy // Thromb Haemost, 2011; 105 (6): 933–944.

17. Ferreiro J. L.,Gomez-Hospital J. A., Angiolillo D. J. Platelet abnormalities in diabetes mellitus // Diab Vasc Dis Res, 2010; 7 (4): 251–259.

18. Gilard M., Arnaud B., Cornily J. C., et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized,

double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study // J Am Coll Cardiol, 2008; 51 (3): 256–260.

19. Gurbel P. A., Bliden K. P., Hiatt B. L., O'connor C. M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // Circulation, 2003; 107 (23): 2908–2913.

20. Gurbel P. A., Bliden K. P., Zaman K. A., et al. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study // Circulation, 2005; 111 (9): 1153–1159.

21. Gurbel P. A., Tantry U. S. Clopidogrel resistance? // Thromb Res, 2007; 120 (3): 311–321.

22. Hall H. M., Banerjee S., Mcguire D. K. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus // Diab Vasc Dis Res, 2011; 8 (4): 245–253.

23. James S. K., Storey R. F., Khurmi N. S., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack // Circulation, 2012; 125 (23): 2914–2921.

24. Kim H., Lee H. K., Han K., Jeon H. K. Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease // Ann Clin Lab Sci, 2009; 39 (3): 289–294.

25. King S. B., 3rd,Smith S. C., Hirshfeld J. W., et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee // Circulation, 2008; 117 (2): 261–295.

26. Kwok C. S., Loke Y. K. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: a systematic review // Drug Saf, 2012; 35 (2): 127–139.

27. Mallouk N., Labruyere C., Reny J. L., et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review // Thromb Haemost, 2012; 107 (3): 494–506.

28. 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 (9749): 1312–1319.

29. Mega J. L., Hochholzer W., Frelinger A. L., 3rd, et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease // Jama, 2011; 306 (20): 2221–2228.

30. Motovska Z., Widimsky P. Improving outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: role of prasugrel // Vasc Health Risk Manag, 2009; 5 (1): 475–481.

31. O'donoghue M., Wiviott S. D. Clopidogrel response variability and future therapies: clopidogrel: does one size fit all? // Circulation, 2006; 114 (22): e600–606.

32. Papathanasiou A., Goudevenos J., Tselepis A. D. Resistance to aspirin and clopidogrel: possible mechanisms, laboratory investigation, and clinical significance // Hellenic J Cardiol, 2007; 48 (6): 352–363.

33. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S., et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // Jama, 2011; 305 (11): 1097–1105.

34. Price M. J., Murray S. S., Angiolillo D. J., et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study // J Am Coll Cardiol, 2012; 59 (22): 1928–1937.

35. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement // Circulation, 2010; 121 (4): 512–518.

36. Simon T., Bhatt D. L., Bergougnan L., et al. Genetic polymorphisms and the impact of a higher clopidogrel dose regimen on active metabolite exposure and antiplatelet response in healthy subjects // Clin Pharmacol Ther, 2011; 90 (2): 287–295.

37. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // N Engl J Med, 2009; 360 (4): 363–375.

38. Su J., Xu J., Li X., et al. ABCB1 C3435T polymorphism and response to clopidogrel treatment in coronary artery disease (CAD) patients: a meta-analysis // PLoS One, 2012; 7 (10): e46366.

39. Sudhir K., Hermiller J. B., Ferguson J. M., Simonton C. A. Risk factors for coronary drug-eluting stent thrombosis: influence of procedural, patient, lesion, and stent related factors and dual antiplatelet therapy // ISRN Cardiol, 2013; 2013 (748736): 748736.

40. Trenk D., Hochholzer W., Frundi D., et al. Impact of cytochrome P450 3A4-metabolized statins on the antiplatelet effect of a 600-mg loading dose clopidogrel and on clinical outcome in patients undergoing elective coronary stent placement // Thromb Haemost, 2008; 99 (1): 174–181.

41. Varenhorst C., James S., Erlinge D., et al. Assessment of P2Y(12) inhibition with the point-of-care device VerifyNow P2Y12 in patients treated with prasugrel or clopidogrel coadministered with aspirin // Am Heart J, 2009; 157 (3)**:** 562 e561–569.
42. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med, 2009; 361 (11)**:** 1045–1057.
43. Wallentin L., James S., Storey R. F., et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial // Lancet, 2010; 376 (9749)**:** 1320–1328.
44. Wijns W., Kolh P.,Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization // Eur Heart J, 2010; 31 (20)**:** 2501–2555.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācija par pētījuma tēmu starptautiski recenzētā izdevumā:

Urtane I., Aitullina A., Pukite K. Clopidogrel and the possibility of drug-drug interaction in the primary health care. Journal of Young Pharmacists, 2013; 5:18–21.

Pieņemts publicēšanai starptautiski citētā zinātniskā izdevumā Medicina (Kaunas):

Latkovskis G., **Urtane I**., Knipse A., Peculis R., Cakstina I., Klovins J., Erglis A. Role of Genetic Factors on the Effect of Additional Loading Doses and Two Maintenance Doses Used to Overcome Clopidogrel Hyporesponsiveness.

Publikācijas par pētījuma tēmu Latvijas recenzētos zinātniskos izdevumos:

Šaļapina A., Štokmane A.S., **Urtāne I**. Klopidogrela un citu zāļu vienlaicīgas lietošanas prevalence ambulatorā praksē farmaceita skatījumā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskie raksti, 2012; 157.–162. lpp.

Urtāne I., Knipše A., Latkovskis G., Ērglis A. Trombocītu funkciju izvērtēšanas testu piemērotība antiagregantu terapijas efektivitātes novērtēšanai. Latvijas Universitātes raksti (Medicīna), 2011; 773. sēj.: 195.–204. lpp.

Meijere A., **Urtane I**., Stokmane A.S., Effect of concomitant used drugs on the antiplatelet therapy. Rīga Stradiņš University Collection of Scientific Papers 2011, 2011; 184.–190.

Konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

Latkovskis G., **Urtane I**., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovins J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. 42th ESCP Synposium on Clinical Pharmacy, Prague, Czech Republic, October 16–18, 2013, Programme and abstract book, P.77.

Latkovskis G., **Urtane I**., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovins J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. 6th Baltic Atherosclerosis Congress, Riga, Latvia, October 11–12, 2013. Program and abstracts, P.30.

Latkovskis G., **Urtane I**., Knipse A., Puceta L., Peculis R., Klovins J., Erglis A. Role of genetic factors on the effect of additional loading doses and two maintenance doses used to overcome clopidogrel hyporesponsiveness. XXIV Nordic Baltic Congress of Cardiology 2013, Oslo, Norway, June 13–15, 2013. Final program, P.7.

Urtane I., Pukite K., Aitullina A., Berzina S., Stokmane A.S. Prevalence of drug-drug interaction in the primary health care during clopidogrel therapy. 81th European Atherosclerosis Society Congress, Lyon, France, June 2–5, 2013. Final programme, P.113.

Urtane I., Meijere A., Stokmane A.S. Influence of co-administrated drugs on the antiplatelet therapy. 80th European Atherosclerosis Society Congress, Milan, Italy, 25–28 May, 2012. Final programme, P.103.

Latkovskis G., Knipse A., **Urtane I**., Puceta L., Bruvers P., Erglis A. Efficacy of additional loading doses in patients with high on treatment platelet reactivity. International Conference in Pharmacology, Riga, Latvia, 20–21 April, 2012. Abstract book, P.60.

Puķīte K., **Urtāne I**., Štokmane A.S., Bērziņa S. Protonu sūkņa inhibitoru un klopidogrela iespējamā mijiedarbība kombinētās terapijas laikā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2012. gada 29.–30. marts. Tēzes, 128.lpp.

Aitullina A., **Urtāne I**., Štokmane A.S. CYP3A4 inhibitoru ietekme uz klopidogrela terapiju. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2012. gada 29. – 30. marts. Tēzes, 125.lpp.

Šaļapina A., **Urtāne I**., Štokmane A.S. Jaunākās paaudzes antiagregantu pielietojums farmaceita skatījumā. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference, 2012. gada 29.–30. marts. Tēzes, 152.pp.

Meijere A., **Urtane I**., Stokmane A.S. Effect of Concomitant Used Drugs on the Antiplatelet Therapy. LFB starptautiskā konference BaltPharmForum 2011, Ventspils, 27.–29.05.2011.

Latkovskis G., Knipse A., **Urtane I**., Bruvers P., Puceta L., Gustafsson A., Erglis A. High On-Treatment Platelet Reactivity and Effect of Additional Loading Doses of Clopidogrel in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention With Drug Eluting Stent. XXIII Nordic-Baltic Congress of

Cardiology, Riga, Latvia, 16–18 June, 2011. Medicina (Suppl.), 2011; 47(1): P.15.

Latkovskis G., Knipše A., **Urtāne I**., Brūvers P., Gustafsson A., Ērglis A. Samazinātas klopidogrela efektivitātes riska faktori un novērtējums ar VASP metodi pacientiem pēc stenta implantācijas. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference 2011. Tēzes, 138. lpp.

Meijere A., Štokmane A.S., **Urtāne I**. Aspirīna iespējamās mijiedarbības izvērtēšana antiagregantu terapijas ambulatorajā praksē. Rīgas Stradiņa universitātes Zinātniskā konference 2011. Tēzes, 174.lpp.

Urtāne I., Latkovskis G., Knipše A., Pučeta L., Aitullina A., Ērglis A. Protonu sūkņa inhibitoru ietekme uz klopidogrela hiporesponsivitāti pacientiem pēc ar zālēm pārklāta stenta implantācijas. RSU 12. Zinātniskā konference, 2013. gada 21.–22. marts. Tēzes, 95.lpp.

Latkovskis G., **Urtāne I**., Knipše A., Pučeta L., Pečulis R., Kloviņš J., Ērglis A. Klopidogrela hiporesponsivitātes un rezistences sastopamība un veicinošie faktori pacientiem pēc DES stenta implantācijas. Latvijas Universitātes 71. Zinātniskā konference, Medicīnas sekcija, 2013. gada 15. februāris. Konferences programma, 44.lpp.

Latkovskis G., **Urtāne I**., Knipše A., Pučeta L., Gustafsson A., Brūvers P., Ērglis A. Papildus piesātinošo devu efektivitātes analīze pacientiem ar pazeminātu atbildes reakciju uz klopidogrela terapiju. Latvijas Universitātes 70. Zinātniskā konference (Medicīnas sekcija), 2012. gada 2. februāris. Tēzes, 41.lpp.

Latkovskis G., Knipše A., **Urtāne I**., Brūvers P., Gustafsson A., Ērglis A. Klopidogrela efektivitātes novērtējums ar VASP metodi pacientiem pēc stenta implantācijas – pirmā pieredze Latvijā. Latvijas Universitātes 69. Zinātniskā konference, Medicīnas sekcija, 2011. gada 3. februāris. Tēzes, 43.lpp.