

Стойко О.А., Сафиуллина З.М., Серещева А.Х., Шалаев С.В.

Влияние остаточной реактивности тромбоцитов на развитие повторных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST

ГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ, г.Тюмень

Stoiko O.A., Safiullina Z.M., Seresheva A.H. Shalaev S.V.

Influence of residual platelet reactivity on the development of repeated cardiovascular complications in patients with ACS without ST-segment elevation

Резюме

Статья посвящена характеристике пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ), подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Показано влияние остаточной реактивности тромбоцитов на развитие повторных сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, агрегация тромбоцитов, высокая остаточная реактивность тромбоцитов (ВОРТ), низкая остаточная реактивность тромбоцитов» (НОРТ), геморрагические осложнения, ишемические осложнения

Summary

The article is devoted to the characteristics of patients with acute coronary syndrome without ST elevation undergoing PCI. The influence of residual platelet reactivity on the development of repeated cardiovascular complications in these patients.

Key words: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, platelet function, platelet aggregation, high on-treatment platelet reactivity, low on-treatment platelet reactivity, risk of bleeding events, ischemic complications

Введение

Серьезной проблемой при ОКСБПСТ остается относительно высокая частота развития повторных ишемических событий. Существуют многочисленные свидетельства связи повышенной функциональной активности тромбоцитов и частоты неблагоприятных исходов у больных, перенесших ОКС. Применение двойной антитромбоцитартной терапии (ДАТ) в виде аспирина и блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в течение года предотвращает повторные сердечно-сосудистые события (The CURET rial Investigators, TRITON-TIMI 38, SECURITY). Однако эффективность ДАТ имеет ограничения. Стало известно, что при лечении как аспирином, так и клопидогрелом важную роль играют две принципиально разные группы факторов, влияющие либо на фармакокинетику, либо на фармакодинамику препаратов: клинико-демографические и генетические, что приводит к «недостаточному» подавлению функции тромбоцитов [1-3]. В современной литературе данное понятие обозначается термином резистентность или невосприимчивость. Наличие у пациента высокой остаточной реактивности тромбоцитов свидетельствует о недостаточном

действии антиагрегантов, низкой реактивности тромбоцитов - об их избыточном действии [4]. Многочисленные проспективные исследования, в том числе большие популяционные, показали, что ВОРТ является независимым и сильным предиктором ишемических событий после ЧКВ [5-8]. По данным независимого метаанализа ВОРТ на фоне проводимой терапии антиагрегантами ассоциировалась со статистически значимым увеличением случаев сердечно-сосудистых осложнений: нефатального инфаркта миокарда; сердечно-сосудистой смертности; определенного/вероятного тромбоза стента [9]. Появление новых блокаторов P2Y₁₂-рецептора прасутрела и тикагрелора позволило улучшить прогноз после перенесенного ОКС, что подтвердилось в исследовании PLATO (n=18624) [10]. Но появились данные о наличии ВОРТ на фоне терапии как прасутрелом так и тикагрелором [9-10].

По данным регистра ADAPT-DES чрезмерная степень подавления функции тромбоцитов в ответ на лечение P2Y₁₂-ингибиторами является важным фактором риска развития кровотечения [9].

Таким образом, вариабельность ответа на лечение антиагрегантами связано как с сердечно-сосудистыми,

так и с геморрагическими осложнениями, что диктует необходимость изучения данных агрегометрии для использования в клинической практике.

Цель исследования: оценить влияние остаточной реактивности тромбоцитов на развитие повторных сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ОКСБПСТ, подвергшихся ЧКВ.

Материалы и методы

В исследование путем последовательного набора включались больные с подозрением на ОКСБПСТ, поступившие в кардиологическое отделение №1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» в период с февраля 2014г. по февраль 2015г. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в период госпитализации оценивался по шкалам GRACE и CRUSADE. Использовались клинические и лабораторные показатели, функциональные, ультразвуковые, рентгенологические, электрокардиографические методы исследования, коронароангиография (КАГ). Измерение АДФ - агрегации тромбоцитов из образцов цельной крови производилось на агрегометре CHRONO-LOG (модель 590) с лиофилизированным препаратом АДФ - аденозин-дифосфатом (2,5 мг – 10 мкмоль). Кровь брали при поступлении через 3 месяца после проводимого лечения. В качестве контрольной группы мы определили агрегацию тромбоцитов у 20 здоровых людей, возраст которых составил $33,15 \pm 5,29$ года (от 25 до 45 лет), из них мужчин было 12, женщин – 8. Данные агрегометрии варьировали от 4 до 12 Ом ($6,8 \pm 1,6$ Ом). Таким образом, значения АДФ - агрегация тромбоцитов у наблюдавшихся ≤ 5 Ом были отнесены к НРТ, ≥ 6 Ом к ВОРТ. Диагнозы «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПСТ)» и «нестабильная стенокардия» устанавливались согласно общепринятым критериям (Hamm C.W. с соавт.). ИМБПСТ диагностировался при выявлении новой депрессии сегмента ST $> 0,1$ мВ или инверсии зубца Т по меньшей мере до 0,3 мВ более, чем в 2-х смежных отведениях, сопровождающихся повышением уровня тропонина Т (ТнТ) не менее 0,05 нг/мл. Нестабильная стенокардия диагностировалась при наличии типичной клиники прогрессирующей стенокардии на уровне III-IV функционального класса, впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии без повышения уровня ТнТ в крови. Критериями исключения служили: наличие тяжелых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, злокачественные новообразования, возраст старше 80 лет, клапанные пороки сердца в стадии декомпенсации, сердечная недостаточность IV ФК по NYHA, имплантированные искусственные водители ритма, отказ пациента.

Из 270 обследованных больных с подозрением на ОКС в исследование включили 120 пациентов. Период наблюдения составил 16 ± 6 месяцев. Анализировались сердечно-сосудистые осложнения и исходы, частота развития комбинированной конечной точки (смерть от инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, кровотечение) в зависимости от уровня АДФ-агрегации тромбоцитов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием программы «SPSS. Statistics. 19.0» и «STATISTICA» (версия 6.0). Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm SD$ (M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение). В обработке использовали t-критерий независимых средних, метод Каллана-Мейера, Хи-квадрат Пирсона. Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациентов составил $62 \pm 7,9$ (от 35 до 78 лет), мужчин было 90 (75%). Установлена высокая частота традиционных факторов риска ИБС: курили – 48 (40,0%), избыточную массу тела и ожирение (индекс Кетле ≥ 25 кг/м²) имели 109 (91%) пациентов. У подавляющего большинства пациентов присутствовала артериальная гипертензия 105 (87,0%). Антигипертензивную терапию получали 51% больных АГ, из них достигали целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.) чуть больше половины больных (56,6%). 77 (64%) исследуемых больных страдали стенокардией напряжения различных функциональных классов, средняя продолжительность которой составила $4,8 \pm 6,2$ лет. Также у данных пациентов наблюдались клинические проявления сердечной недостаточности: II ФК (по классификации NYHA) – 61%, III ФК – 3,8%. Среди больных с ИБС (77 человек) аспирин в предшествующие госпитализации 7 дней принимали 52%, двойную антиагрегантную терапию 5 больных (6%), гиполипидемические препараты – 43,6% (34) пациента. Нарушение ритма сердца различного характера (пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий) имели 17 (14%) пациентов. Инфаркт миокарда в анамнезе был у 38 (32,5%) пациентов, из них у 8 давность ИМ составила менее года. 40 больным ранее проводилась КАГ (большинству по показаниям было выполнено ЧКВ со стентированием КА, двум больным – АКШ). Несколько реже встречалось нарушение углеводного обмена – 29,0% (проявлялось в основном СД 2-го типа – 22%, повышение уровня гликемии натощак имели 7,0%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь) отмечались в 15,0% случаев, заболевания почек – в 11,0% случаев.

Ишемические изменения по ЭКГ отмечались в 92% случаев, преобладала депрессия сегмента ST, либо инверсия z.T передне-боковой локализации. У 51% пациентов Тропонин Т определялся $> 0,05$ нг/мл. 97% больных по тяжести проявления сердечной недостаточности были отнесены к I классу по Киллипу. Выявлены значительные нарушения липидных показателей: гиперхолестеринемия у 71 (59%) пациента. По риску возникновения кровотечения (CRUSADE) большинство больных (94%) имели до 40 баллов, характеристика пациентов по данной шкале представлена на рисунке №1.

По шкале GRACE пациенты были разделены на группы высокого ($GRACE > 140$) – 75%, среднего ($GRACE < 140$) – 13% и низкого риска ($GRACE < 109$) – 12%. Так как большинство пациентов были высокого риска,

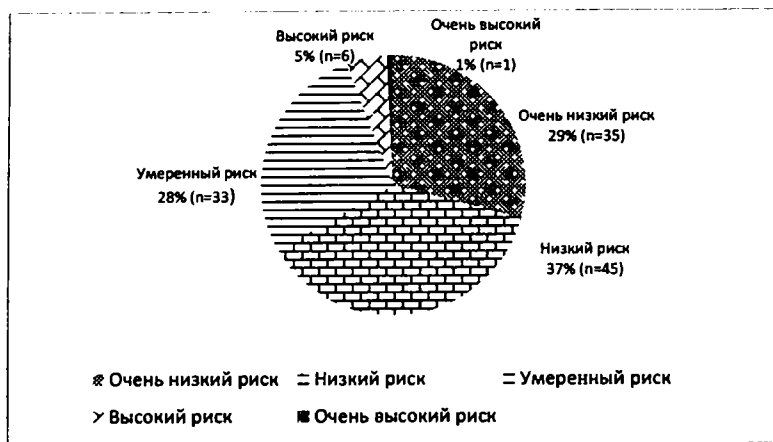


Рисунок №1. Распределение больных по шкале риска возникновения кровотечения CRUSADE.

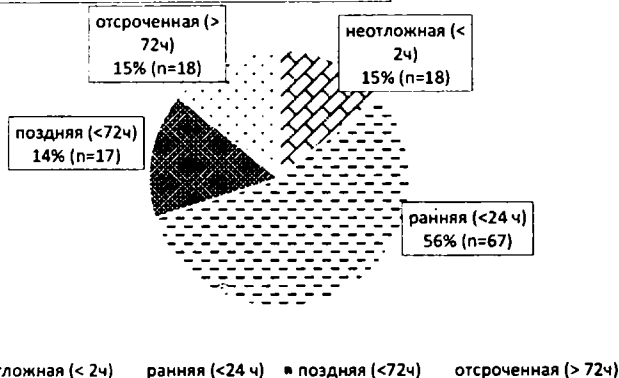


Рисунок №2. Сроки проведения КАГ + стентирование.

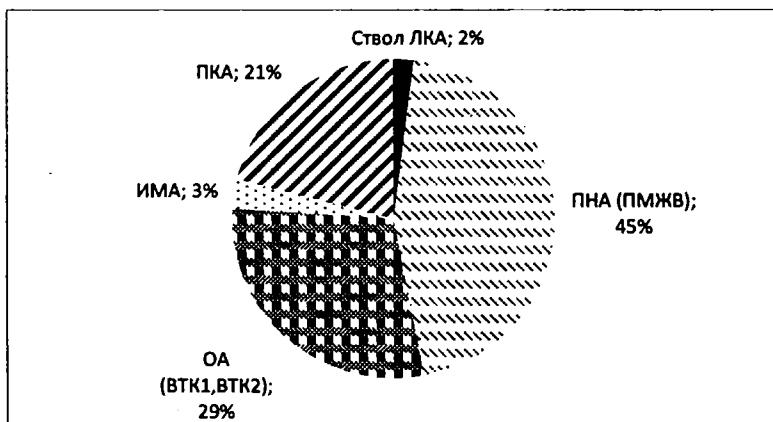


Рисунок №3. Коронарные артерии, которые подверглись стентированию, n=120.

для выявления степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий и принятия решения о проведении инвазивного вмешательства, у пациентов была проведена диагностическая КАГ, в основном, правым трансрадиальным доступом (95%). Перед проведением КАГ больным назначалась нагрузочная доза аспирина (160-325 мг)+ клопидогрела (300-600 мг) либо тикагрелора (180мг). Сроки проведения КАГ представлены на рисунке №2.

Гемодинамически значимое сужение КА $\geq 50\%$ выявлено у всех пациентов, у 106 (88%) пациентов

встречались стенозы КА более 75%. Однососудистое поражение КА в 9 случаях (7,5%), двусосудистое у 19(15,8%) больных, многососудистое - в 93 (77%) случаях. По локализации преобладало поражение ПНА. Согласно данным КАГ причиной возникновения ОКСБПСту 8 (6,6%) пациентов был рестеноз. Всем больным установили стенты, в 45% случаев с лекарственным покрытием. 9 (7,5%) пациентам одномоментно имплантировали стенты в 2 КА. Как видно из рисунка № 3 по локализации преобладало поражение ПНА.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп больных, разделенных по уровню исходной АДФ - агрегации тромбоцитов

Показатель	НРТ90 (75%)	ВОРТ30 (25%)	p
Мужчины	68 (76%)	22 (73%)	0,8
Возраст ≥60 лет	52 (58%)	18 (60%)	0,9
АГ	80 (89%)	25 (83%)	0,8
ИБС	55 (61%)	22 (73%)	0,5
ИМ в анамнезе	24 (27%)	10 (33%)	0,5
Давность ИМ < 1года	5 (6%)	3 (10%)	0,3
ОНМК	2 (2%)	0	0,4
Принимали аспирин	38 (42%)	12 (40%)	0,7
Принимали статины	25 (28%)	9 (33%)	0,8
Курение	38 (42%)	10 (31%)	0,3
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25,1 кг/м ²)	77 (86%)	26 (87%)	0,8
Сахарный диабет 2 типа	18 (20%)	9 (30%)	0,2
ОХС ≥ 4,5 ммоль/л	56 (62%)	16 (53%)	0,4

Примечание: Оценка достоверности различий произведена с помощью критерия Х2 МакНемара

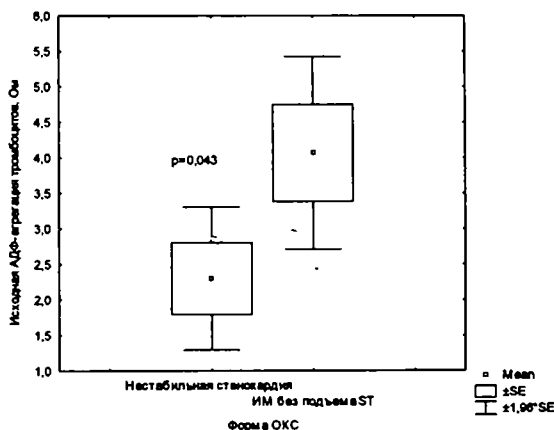


Рисунок № 4. Уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов у больных в зависимости от формы ОКС.

В 6 случаях после стентирования было показано проведение АКШ. Каждому четвертому пациенту (25%) рекомендовано повторное ЧКВ со стентированием в плановом порядке в связи с атеросклерозом других КА.

Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST зарегистрирован у 60 больных (среди них у 43% была манифестация ОКС), нестабильная стенокардия диагностирована также у 60 пациентов. Больные получили стандартное медикаментозное лечение острого коронарного синдрома: антикоагулянтную (гепарин или эноксапарин), антитромбоцитарную (аспирин совместно с клопидогрелем-86 пациентов, либо тикагрелором-34 пациента), гиполипидемическую (статины) терапию, бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний, ингибиторы АПФ и нитраты при необходимости.

Анализ клинической характеристики пациентов, разделенных по уровню исходной АДФ - агрегации тромбоцитов.

Необходимо отметить, что исходное состояние заблокированного пути активации тромбоцитов было неизвестно, так как все больные еще на догоспитальном этапе (этапе СМП) получили аспирин, из них 73% (88)

больных – двойную антитромбоцитарную терапию ДАТ (аспирин+ клопидогрел).

У наблюдавшихся АДФ – агрегация тромбоцитов регистрировалась в диапазоне 0-20 Ом (3,18±43 Ом). Нами было выделено 2 группы больных: с низкой АДФ – агрегацией тромбоцитов (0-5 Ом) – 90 (75%), т.е. НРТ и с высокой остаточной АДФ – агрегацией тромбоцитов (6-20 Ом) – 30 (25%), т.е. ВОРТ.

Клиническая характеристика больных, разделенных по уровню исходной агрегации тромбоцитов, представлена в таблице №1.

В результате анализа клинической характеристики больных, не получено достоверного влияния основных факторов риска (пол, возраст, ожирение, курение, липидного профиля) на уровень исходной агрегации тромбоцитов. Тем не менее, пациенты с ИМ менее года, а также СД в анамнезе имели более высокие показатели АДФ - агрегации тромбоцитов.

Была выявлена зависимость исходной АДФ - агрегации тромбоцитов от клинической формы ОКС. У больных с ИМБПСТ отмечалось статистически значимое увеличение уровня агрегации тромбоцитов индуцированной

Таблица 2. Госпитальные осложнения у пациентов с низкой АДФ - агрегацией тромбоцитов и с ВОРТ

Показатель	НРТ, n=90 (75%)	ВОРТ, n=30 (25%)	p
➤ Ранняя постинфарктная стенокардия	2	2	0.2
➤ Возвратная стенокардия	0	1	0.08
➤ Рецидив ИМ	1	2	0.1
➤ Ишемический инсульт	1	0	0.5
Всего	4(4,4%)	5 (16,6%)	0,04

Примечание: Оценка достоверности различий произведена с помощью критерия X2 МакНемара

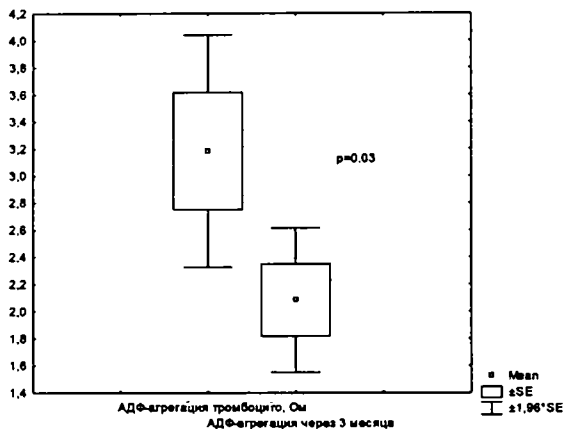


Рисунок № 5. Динамика АДФ - агрегации тромбоцитов при поступлении и через 3 месяца после лечения.

АДФ ($4,0 \pm 0,6$ Ом), по сравнению с больными нестабильной стенокардией ($2,3 \pm 0,5$ Ом), $p=0,043$. Данные представлены на рисунке №4.

При сравнении средних показателей исходной агрегации тромбоцитов у больных, получивших на этапе СМП только аспирин, $n=32$ ($3,9 \pm 0,92$ Ом) и больных, получивших ДАТ, $n=88$ ($2,9 \pm 0,49$ Ом), достоверных различий не выявлено ($p=0,3$), тем не менее, пациенты, получившие ДАТ, имели более низкие показатели агрегации тромбоцитов.

В период госпитализации летальных исходов не отмечалось, но регистрировались такие сердечно-сосудистые осложнения, как ранняя постинфарктная стенокардия, возвратная стенокардия, рецидив ИМ, ишемический инсульт которые у пациентов с ВОРТ возникали достоверно чаще, чем у пациентов с НРТ ($p=0,04$), данные представлены в таблице №2.

Риск возникновения госпитальных ишемических осложнений у больных ОКСБПСТ достоверно зависел от ВОРТ. Наши результаты подтверждаются данными международных исследований (ADAPT-DES, TRIAGE). Так, в многоцентровом исследовании ADAPT-DES с участием 8583 пациентов было выявлено, что высокая остаточная реактивность тромбоцитов, определяемая с помощью наборов Verify Now, была независимым предиктором раннего тромбоза стента (ОР:3.00, 95% ДИ:1.39 – 6.49, $p=0,005$) [11].

Послеоперационные пульсирующие гематомы регистрировались у 4 (4,3%) больных с НРТ и у 1(3,4%) с ВОРТ ($p=0,7$). При этом достоверно чаще гематомы регистрировались у пациентов, принимавших тикагрелор, в сравнении с клопидогрелом ($p=0,01$). При трансфеморальном доступе гематомы регистрировались чаще (у 2 больных из 6), $p=0,0017$.

Длительность госпитализации составила $8,3 \pm 2,3$ дней (от 3-х до 17). При выписке больным была рекомендована стандартная медикаментозная терапия, включающая ДАТ (аспирин ± клопидогрел/тикагрелор).

Результаты динамического наблюдения (16 ± 6 месяцев).

Через 3 месяца после выписки у наблюдавшихся повторно определили АДФ - агрегацию тромбоцитов. Показатели варьировали от 0 до 14 Ом ($2,08 \pm 0,27$ Ом). При сравнении средних показателей исходной АДФ - агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов через 3 месяца после лечения, выявлены достоверные различия, представлено на рисунке №5.

За период наблюдения (16 ± 6 месяцев) с 3 больными контакт был потерян, повторные госпитализации зарегистрированы у 60 (51%) наблюдавшихся. В плановом порядке для проведения повторного ЧКВ со стентированием других КА госпитализированы 23 (19%) пациента, АКШ проведено 2 (1,6%) пациентам. В экстренном порядке с подозрением на ОКС поступили 35 (58%) паци-

Таблица 3. Характеристика сердечно-сосудистых осложнений в группах больных с НРТ и ВОРТ в динамике (16±6 месяцев)

Показатель	НРТ n=87 (74%)	ВОРТ n=30 (26%)	p
Нестабильная стенокардия	21 (24%)	5 (17%)	0,4
ИМ	3 (3%)	5 (17%)	0,02
Смерть от ИМ	0	2 (7%)	0,01
Кровотечения	7 (8%)	1 (3%)	0,4
Всего	35 (40%)	14 (47%)	0,6

Примечание: Оценка достоверности различий произведена с помощью критерия Х2 МакНемара

ентов, из них с рецидивом нестабильной стенокардии 26 (22%) пациентов, с рецидивом ИМ 6 (6%) больных, 2 (1,7%) пациента поступили с впервые возникшим ИМ, смерть вследствие фатального инфаркта миокарда зафиксирована у 2 (1,7%) пациентов. Исследование завершили 115 пациентов.

Следует отметить, что ишемические события чаще регистрировались среди пациентов с нарушенной комплаентностью к лечению ($p < 0,05$).

В таблице № 3 представлена характеристика сердечно-сосудистых осложнений в группах больных с НРТ и ВОРТ в динамике (16±6 месяцев). При оценке частоты развития комбинированной конечной точки (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, смерть от инфаркта миокарда, кровотечение) в группах с низкой и высокой исходной АДФ - агрегацией тромбоцитов достоверных различий не выявлено, но события развивались значительно раньше у пациентов с ВОРТ (14,2±4,0 недель), чем у пациентов с НРТ (20,1±3,9 недель). Среднее время до наступления события составило 18,2±3,1 недель (оценка проведена при помощи метода Каплана-Мейера).

Как видно из таблицы №3 у пациентов с ВОРТ достоверно чаще регистрировались ИМ и смерть от ИМ, а у больных с НРТ - нестабильная стенокардия, в совокупности по развитию повторных сердечно-сосудистых осложнений группы достоверно не различались.

Наши данные не противоречат результатам многоцентровых рандомизированных исследований (ADAPT-DES, POPULAR, TRILOGY ACS). Так, например, в исследовании TRILOGY ACS выявлено, что если через 30 суток от начала лечения ВОРТ составляла > 208 PRU, это ассоциировалось с более высокой частотой суммы случаев сердечно-сосудистой смерти, ИМ или ишемического инсульта в последующие 30 месяцев.

Выявлено, что высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НРТ связана не только с низкой АДФ-агрегацией тромбоцитов, но и другими факторами, ухудшающими прогноз. Были выявлены следующие факторы, влияющие на повторные госпитализации среди данной группы пациентов: наличие СД 2 типа ($p=0,01$); пациенты, которым было показано АКШ в связи с наличием гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии, либо много-сосудистым поражением КА ($p=0,03$). Преждевременное прекращение ДАТ (3-12 месяцев) также ассоциировалось с рецидивом нестабильной стенокардии ($p=0,03$). Паци-

енты, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, чаще госпитализировались по поводу нестабильной стенокардии ($p=0,03$). Таким образом,

Кровотечения за период наблюдения зарегистрированы у 8 пациентов. Крупное кровотечение, требующее специализированной медицинской помощи, развилось у 2 пациентов (у 1 пациентов - носовое, в 1 случае желудочно-кишечное кровотечение) в 6 случаях отмечены мелкие кровотечения. Если частота развития геморрагических осложнений в период госпитализации зависела от принимаемого антиагреганта (чаще регистрировались у принимавших тикагрелор, $p=0,01$), то частота развития кровотечений в период наблюдения такой зависимости не выявила ($p=0,7$).

Несмотря на отсутствие достоверных различий по риску возникновения кровотечения в период наблюдения между группами с ВОРТ и с НРТ, в совокупности, у пациентов с низкой реактивностью тромбоцитов в период госпитализации и динамического наблюдения, кровотечения возникали чаще (13%), чем у пациентов с ВОРТ (7%). Наши результаты согласуются с работой Sibbing D. и соавт., включавшей 2533 пациента, перенесших ЧКВ. Авторы обнаружили, что НРТ на клопидогрел была связана с трехкратно более высоким риском развития крупного кровотечения [12].

У всех наблюдавшихся через 3 месяца после выписки повторно определили уровень АДФ - агрегации тромбоцитов. Достоверных различий между показателями в зависимости от принимаемого лекарственного препарата (клопидогрел, либо тикагрелор), выявлено не было. Тем не менее, агрегационная активность тромбоцитов у пациентов, принимавших тикагрелор, была ниже (1,7±0,4 Ом), чем на терапии клопидогрелом (2,2±0,3 Ом). Данное различие связано с механизмом действия тикагрелора. Тикагрелор, в отличие от клопидогрела не является тиенопиридином, действует непосредственно, на P2Y12-рецептор к АДФ (является прямым ингибитором рецептора), и не требует метаболической активации в печени, как клопидогрел, тем самым обладает более быстрым и выраженным влиянием на ингибирование агрегации тромбоцитов. Эти данные подтверждены в международных клинических исследованиях ONSET-OFFSET и PLATO.

У пациентов, перенесших ИМБПСТ и с ВОРТ, как в период госпитализации, так и в динамике, достоверно чаще развивались ишемические осложнения (рецидивы

ИМ, смерть от ИМ). У пациентов с НРТ также регистрировались ишемические осложнения, которые проявлялись в основном рецидивом нестабильной стенокардией, но в данной группе, в отличие от пациентов с ВОРТ, отмечалась тенденция к геморрагическим осложнениям.

Таким образом, в нашем исследовании мы выявили, что недостаточное подавление функции тромбоцитов (ВОРТ) может привести к ишемическим событиям, а чрезмерное подавление агрегационной функции тромбоцитов (НРТ) ассоциировалось с риском возникновения геморрагических осложнений.

Заключение

Результаты исследования функции тромбоцитов не могут быть единственным критерием, на котором основывается клиническое решение, показатели следует интерпретировать только с учетом клинических и анги-

ографических данных каждого пациента с ОКБПСТ. Определение функциональной активности тромбоцитов может служить дополнительным критерием для выделения группы больных высокого риска по развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемических, либо геморрагических).■

Стойко О.А., аспирант ГБОУ ВПО Тюменского ГМУ, кафедра кардиологии ФПК и ППС, Шалаев С.В. д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, Сафиуллин З.М., д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Тюменский ГМУ, Серещева А.Х., к.м.н., кардиолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Стойко Ольга Александровна, sopra_arpos@mail.ru

Литература:

1. Elsenberg EH, van Werkum JW, van de Wal RM, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102: 719-27.
2. Voisin SI, Bongard V, Tidjane MA, et al. Are P2Y12 reaction unit (PRU) and % inhibition index equivalent for the expression of P2Y12 inhibition by the VerifyNow assay. Role of haematocrit and haemoglobin levels. *Thromb Haemost* 2011; 106(2):227-9.
3. Ang L, Palakodeti V, Khalid A, et al. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: 1052-9.
4. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther* 2013;3 (1):23-37.
5. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome - Fact and fiction. *Thromb Haemost*, 2011, 106: 191-202.
6. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ et al. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation. *JAMA*, 2010, 303: 754-762.
7. Tantry US, Bonello L, Aradi D et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *JACC*, 2013, 62: 2261-2273.
8. Aradi D, Storey RF, Komocsi A et al., on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 2013. doi:10.1093/eurheartj/ehs375.
9. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at 1-year follow-up in patients receiving prasugrel. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1999-2005.
10. Laine M, Toesca R, Berbis J, et al. Platelet reactivity evaluated with the VASP assay following ticagrelor loading dose in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2013; 132(1):e15-8.
11. Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-23.
12. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, Schomig A, von Beckerath N, Kastrati A. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *JThrombHaemost* 2010;8: 250-256.