

Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства

М.В. Григорян, М.Н. Рябинина, Н.И. Булаева, А.З. Мустафаева, Е.З. Голухова

ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия); Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Григорян Марина Вруйровна, кардиолог, мл. научн. сотр., e-mail: m_grigoryan@mail.ru;

Рябинина Мария Николаевна, кардиолог, научн. сотр.;

Булаева Наида Ибадулаевна, кардиолог, ст. научн. сотр.;

Мустафаева Аида Зайнутдиновна, кардиолог;

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделением

Цель. Оценка прогностического влияния высокой реактивности тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии, а также влияния повышенного уровня различных провоспалительных маркеров на клинические исходы с учетом генетического фона пациентов после чрескожных коронарных вмешательств.

Материал и методы. В исследование были включены 94 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) в период с 2009 по 2013 г. для выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Все пациенты, которым планировалось выполнить ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным

покрытием, находились на двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) аспирином и клопидогрелом. Для оценки ответа тромбоцитов на проводимую ДААТ мы использовали «классическую» световую агрегатометрию с 5 мкмоль/л аденозиндифосфата (АДФ), а также новый, полностью автоматизированный метод оценки агрегации тромбоцитов – VerifyNow. В данном исследовании мы определяли исходные уровни следующих воспалительных маркеров: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), растворимого Р-селектина, растворимого CD40L, вч-ИЛ-6, а также уровень PAI-1 и активность фактора Виллебранда. Всем пациентам определялось наличие полиморфизма CYP2C19*2 после выписки из стационара.

Результаты. По итогам однофакторного регрессионного анализа нами было установлено, что сахарный диабет, PRU, число стентированных артерий, число имплантированных стентов, исходный уровень PAI-1 и активность фракции выброса (ФВ) являются факторами риска развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ. Далее мы выявили независимые предикторы развития неблагоприятных кардиальных событий: сахарный диабет [exp(B) 10,299; 95% ДИ 1,236–85,850; $p=0,03$]; уровень PRU (по данным VerifyNow) [exp(B) 1,016; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,002–1,030; $p=0,03$]; исходный уровень PAI-1 в плазме [exp(B) 0,999; 95% ДИ 0,999–1,000; $p=0,01$ и активности ФВ до ЧКВ [exp(B) 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; $p=0,045$].

Выводы. Сопутствующий сахарный диабет, высокая реактивность тромбоцитов (по данным VerifyNow), а также повышенные значения исходного уровня PAI-1 и активности фактора фон Виллебранда являются независимыми предикторами неблагоприятных кардиальных событий после проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Данные световой агрегатометрии с 5 мкмоль/л АДФ не обладают достоверным прогностическим влиянием на клинические исходы после ЧКВ. Разработанные прогностические модели позволяют выявить больных с высоким риском развития неблагоприятных исходов после ЧКВ и оптимизировать тактику ведения данной категории больных до и после ЧКВ.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий; агрегация тромбоцитов; тромбоз стента; рестеноз стента; провоспалительные маркеры; PAI-1; фактор фон Виллебранда; полиморфизм CYP2C19; двойная антиагрегантная терапия.

Prognostic value of platelet reactivity, inflammatory markers and genotyping in coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention

M.V. Grigoryan, M.N. Ryabinina, N.I. Bulaeva, A.Z. Mustafaeva, E.Z. Golukhova

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Grigoryan Marina Vruyrovna, Cardiologist, Junior Research Associate, e-mail: m_grigoryan@mail.ru;

Ryabinina Mariya Nikolaevna, Cardiologist, Research Associate;

Bulaeva Naida Ibadulaevna, Cardiologist, Senior Research Associate;

Mustafaeva Aida Zaynutdinovna, Cardiologist;

Golukhova Elena Zelikovna, MD, DM, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief of Department

Objective: The aim of our study is to evaluate high on-treatment platelet reactivity and also prognostic impact of various inflammatory markers levels on clinical outcomes based on genetic background of patients after percutaneous coronary intervention.

Material and methods. In our study we included 94 patients with stable coronary artery disease during 2009–2013. All patients scheduled to perform percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stent (DES) implantation were taking dual antiplatelet therapy (DAPT) with aspirin and clopidogrel. To assess the on-treatment platelet response we used the “classical” light transmittance aggregometry with 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP and also a new, fully automated method – VerifyNow. In this study we assess baseline levels of different inflammatory markers: level of hs-C-reactive protein (CRP), soluble P-selectin, soluble CD40L, hs-IL-6, level of PAI-1 and von Willebrand factor activity before PCI. All patients were genotyped to define the presence of CYP2C19*2 polymorphism after discharging from hospital.

Results. We have found following risk factors for adverse events after PCI with DES implantation: diabetes mellitus, PRU, number of stented arteries, number of implanted stents, the initial level of PAI-1 and von Willebrand factor (vWF) activity. According to the results of our study, it was found that diabetes is an independent predictor of adverse outcomes after PCI [exp(B) 10.299; 95% confidence interval (CI) 1.236–85.850; $p=0.03$]. Also PRU (according to the VerifyNow) was found to be an independent predictor of adverse outcome after PCI [exp(B) 1.016; 95% CI, 1.002–1.030; $p=0.03$]. Significant independent impact was found for the level of PAI-1 and vWF activity before PCI [exp(B) 0.999; 95% CI, 0.999–1.000; $p=0.01$ and exp(B) 1.000; 95% CI, 1.000–1.000; $p=0.045$].

Conclusion. Concomitant diabetes mellitus, high platelet reactivity (according to VerifyNow), as well as higher initial level of PAI-1 and von Willebrand factor activity is an independent predictor of adverse cardiac events after PCI with implantation of drug-eluting stents. Light transmittance aggregometry with 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP have no significant prognostic impact on clinical outcomes after PCI. Developed predictive models will identify patients with high risk for adverse outcomes after PCI and optimize management of these patients before and after PCI.

Key words: coronary artery stenting; platelet aggregation; stent thrombosis; stent restenosis; inflammatory markers; PAI-1; von Willebrand factor; polymorphism CYP2C19; dual antiplatelet therapy.

Введение

Во всем мире ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти. Каждый год от ИБС умирают 7 млн человек, что составляет 12,8% от всех случаев смерти [1]. В недавних исследованиях была выявлена тенденция к понижению частоты наступления смерти в результате острого инфаркта миокарда (ОИМ), связанная, в первую очередь, с более широким использованием реперфузионной терапии, первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), современной антитромботической терапии и вторичных методов профилактики [2, 3].

Технический прорыв в области коронарной ангиопластики сделал эту процедуру рутинной и безопасной у пациентов со стабильным течением ИБС. Риск наступления смерти в ходе процедуры у стабильных пациентов составляет 0,5% [4, 5]. В настоящее время стенты с лекарственным покрытием приобрели широкую распространенность в лечении ИБС, что позволило снизить частоту рестенозов внутри стента. Однако вместе с тем появилась тенденция к повышению риска развития тромбоза стента, который ассоциируется с высокой смертностью — 20–45% [6, 7]. При проведении ЧКВ и имплантации стента происходит травма сосудистой стенки с последующей активацией тромбоцитов и запуском острого, а в дальнейшем — хронического воспалительного ответа. Для предотвращения грозных осложнений, вызванных активацией тромбоцитов после ЧКВ, согласно последним рекомендациям, двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) (100 мг аспирина и 75 мг клопидогрела) должна проводиться

как минимум в течение 6 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием у пациентов с низким риском развития ишемических событий после ЧКВ [8].

В нескольких проспективных исследованиях было продемонстрировано, что высокая реактивность тромбоцитов (ВРТ) — это независимый предиктор развития ишемических событий после ЧКВ [9, 10]. Также ВРТ была связана с повышенной частотой нефатального ИМ, тромбоза стента или смерти от сердечно-сосудистых причин, по данным нескольких метаанализов [10–12]. Поэтому оптимизация клинических исходов после ЧКВ с имплантацией покрытых стентов требует достижения определенного баланса между риском тромботических осложнений и кровотечений. Тем не менее достижение оптимального баланса — это непростая задача, так как случаи тромбоза и кровотечений могут значительно варьировать среди индивидуумов.

Хотелось бы также отметить, что за последние годы возросло число исследований, где было показано, что у носителей аллеля CYP2C19*2 отмечается более низкий уровень активного метаболита клопидогрела, меньшее подавление активности тромбоцитов и повышенный риск развития тромботических осложнений после ЧКВ [13]. Тем не менее установлено, что генотип пациента может определять приблизительно 2–12% вариабельности ответа [14].

Еще одним важнейшим процессом в ходе проведения ЧКВ является воспалительная реакция, возникающая в ответ на имплантацию стента. С внедрением стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику появилось новое грозное ос-

ложнение — поздний тромбоз стента с жизнеугрожающими последствиями (острый коронарный синдром и смерть). Это вызвало новую волну поисков причин развития тромбозов и рестенозов покрытых стентов. Также существуют данные о связи степени воспалительного ответа и высокой реактивности тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии [15].

Выявление факторов, вовлеченных в патофизиологию рестенозирования и тромбоза стентов, — это эффективная стратегия для улучшения долгосрочных результатов после коронарной ангиопластики.

С учетом вышеизложенного нами было проведено исследование с целью оценки вклада высокой реактивности тромбоцитов на фоне ДААТ, а также вклада повышения уровня различных провоспалительных маркеров на клинические исходы с учетом генетического фона больных после чрескожных коронарных вмешательств.

Материал и методы **Дизайн исследования**

В настоящее исследование были включены 94 пациента со стабильной ИБС, поступивших в отделение неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии НЦССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2009 по 2013 г. для ЧКВ. Критерием включения в исследование являлось наличие инструментально подтвержденной ишемии миокарда и поражения коронарного русла, требующие проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Критериями исключения являлись: непереносимость аспирина и/или клопидогрела, острый коронарный синдром, недавние травмы или обширные хирургические вмешательства в течение 1 мес до включения в исследование, число тромбоцитов менее 100 и более $450 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит менее 30%, гемоглобин менее 100 г/л, почечная недостаточность (уровень креатинина в сыворотке 2,0 мг/дл и более или необходимость проведения гемодиализа), наличие сопутствую-

ющих воспалительных (активный инфекционный процесс, системные болезни соединительных тканей) и/или онкологических заболеваний, отказ пациента от участия в исследовании.

Все пациенты, которым планировалось выполнить ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием, находились на двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом. Если пациент не принимал ДААТ до поступления в отделение, ему назначалась нагрузочная доза аспирина 300 мг/сут и клопидогрела 600 мг/сут. При этом забор крови и ЧКВ выполняли не ранее, чем через 24 ч после приема нагрузочных доз антиагрегантов.

Средний срок наблюдения за больными в исследовании составил $28,2 \pm 15,5$ мес. Перед завершением исследования со всеми пациентами, находящимися под длительным наблюдением ($n=78$), связывались по телефону. Для данного исследования была выбрана комбинированная конечная точка — «неблагоприятное кардиальное событие», в которую вошли: «большие кардиальные события» (смерть от кардиальных причин, нефатальный ОИМ, реваскуляризация целевого сосуда и инсульт), а также тромбоз стента, возврат или прогрессирование стенокардии и ангиографически подтвержденный рестеноз стента. Все случаи смерти расценивались как кардиальные, если не было установлено другой причины.

Методы оценки реактивности тромбоцитов на фоне ДААТ

Световая агрегатометрия проводилась на двухканальном лазерном анализаторе «230LA» НПФ «БИОЛА» (Россия). В данном приборе агрегация регистрируется традиционным турбодиметрическим методом, а также на основании среднего размера агрегатов в реальном времени, которые регистрируются в виде осцилляций. Высокая реактивность тромбоцитов устанавливалась при значениях агрегации с 5 ммоль/л аденозиндифосфата (АДФ) 50% и более.

Метод VerifyNow («Accumetrics», США) с наборами «P2Y12» и «Aspirin» основан на измерении световой агрегации тромбоцитов с помощью картриджа, куда вставляется цитратная пробирка с цельной кровью. Измерение степени агрегации, вызванной воздействием агонистов, основано на оценке светопропускания и проводится в двух одинаковых камерах в каждом картридже. В качестве агониста используется арахидоновая кислота для оценки аспирина, а интенсивность проходящего света преобразуется в единицы реакции Aspirin Reaction Units (ARU). Комбинация АДФ и простагландина E1 применяется для оценки рецепторов P2Y12 (клопидогрела) и выражается в P2Y12 Reaction Units (PRU). Референсные значения на фоне ДААТ, рекомендованные фирмой-производителем, составляют: ARU менее 550; PRU менее 208; % ингибирования P2Y12 рецепторов более 23.

Методы определения уровня провоспалительных и эндотелиальных биомаркеров

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке определялся с помощью иммунохимической системы IMMAGE («Beckman Coulter», Ирландия) методом кинетической турбидиметрии в ближнем инфракрасном диапазоне (NIPIA).

Уровень растворимого Р-селектина определялся с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого sP-селектина в плазме («eBioscience», Австрия).

Уровень растворимого CD40 лиганда определялся с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого растворимого CD40 лиганда в плазме («eBioscience», Австрия).

Уровень высокочувствительного ИЛ-6 определялся с использованием иммуноферментного набора для количественного определения человеческого ИЛ-6 в плазме («eBioscience», Австрия).

Уровень антигена PAI-1 в плазме определялся с использованием иммуноферментного набора TECHNOZYM «PAI-1-antigen-ELISA» («Technoclone GmbH», Австрия).

Определение количества антигена фактора фон Виллебранда в плазме выполнялось с помощью иммуноферментного набора «HemosIL von Willebrand Factor Antigen» («IL Coagulation Systems», Италия) с усиленными латексными частицами методом иммунотурбидиметрии.

Полиморфизм гена CYP2C19*2 определялся с помощью наборов «SNP-экспресс-РВ» (НПФ «Литех») на приборе «iCycler IQ5» («BioRad», США).

Статистическая обработка данных

При проведении теста на нормальность распределения всех выборок было установлено распределение данных, отличное от нормального. Описательная статистика номинальных переменных заключалась в расчете долей, количественных переменных — в расчете медиан, а также минимальных и максимальных значений. При сравнении групп использовались непараметрические методы (тест Манна—Уитни для количественных признаков и тест Фишера для номинальных переменных). Для выявления факторов риска развития неблагоприятных ишемических событий после ЧКВ выполнены однофакторные, далее многофакторные регрессионные анализы (логистическая регрессия). Количественные признаки оценивались на прогностическую значимость также на основании ROC-кривых. Различия считались достоверными при величине $p < 0,05$. Все расчеты проведены с использованием программ Microsoft Excel 2007, Statistica 8.0 и SPSS Statistics 17.0.

Результаты

Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Исходная клиническая характеристика общей популяции, а также сравнительная характеристика пациентов в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприят-

ных кардиальных событий (КС) после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием представлены в таблице 1. Следует отметить, что сопутствующий сахарный диабет имели 8 (34,8%) пациентов из 23 в группе КС, что было достоверно выше по сравнению с группой без КС ($p=0,045$). В группе КС чаще проводился тромболизис в анамнезе ($p=0,039$), а также ЧКВ, однако данное различие имело лишь тенденцию к значимости ($0,05 < p < 0,1$), что может свидетельствовать об исходной тяжести состояния больных.

Относительно гематологических лабораторных параметров, таких как уровень гемоглобина, число тромбоцитов и гематокрит, достоверных различий между группами не выявлено. Уровень мочевины, креатинина, глюкозы, а также параметры липидного профиля (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, тригли-

цериды) также были сопоставимы в обеих группах.

Реактивность тромбоцитов, оцененная с помощью световой агрегатометрии индуцированной 5 мкмоль/л АДФ, была сопоставима в обеих группах. Медиана значений агрегации тромбоцитов с 5 мкмоль/л АДФ (АГР 5АДФ) в группе без КС составила 41 против 42% в группе КС ($p=0,31$) (рис. 1, а). Что касается данных, полученных с помощью VerifyNow, нами была установлена статистически достоверная разница в уровне PRU. Медиана PRU у пациентов группы КС составляла 203, в то время как у пациентов без кардиальных событий PRU оказалось достоверно ниже и составило 145 ($p=0,015$) (рис. 1, б).

При сравнении уровней маркеров воспаления (вч-СРБ, sP-селектин, вч-ИЛ-6, sCD40L) у пациентов двух групп мы не выявили значимых различий, в то время как

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов

Показатель	Общая популяция, $n=94$ (100%)	Группа без КС, $n=71$ (75,5%)	Группа КС, $n=23$ (24,5%)	p
Возраст, лет	59 [35; 76]	57 [35; 76]	63 [43; 75]	0,18
Пол, n (%)				
мужской	81 (86,2)	60 (84,5)	20 (87,0)	
женский	13 (13,8)	11 (15,5)	3 (13,0)	0,77
ИМТ, кг/м ²	28,7 [20,0; 41,1]	28,1 [20,0; 41,0]	29,0 [23,0; 41,1]	0,22
Курение, n (%)	56 (59,6)	46 (64,8)	10 (43,5)	0,07
Сахарный диабет, n (%)	19 (20,2)	11 (15,5)	8 (34,8)	0,045*
Артериальная гипертензия, n (%)	86 (91,5)	63 (88,7)	23 (100)	0,09
Гиперлипидемия, n (%)	59 (62,8)	46 (64,8)	13 (56,5)	0,48
ОИМ в анамнезе, n (%)	51 (54,3)	38 (53,5)	13 (56,5)	0,80
Тромболизис в анамнезе, n (%)	26 (27,7)	3 (4,2)	4 (17,4)	0,039*
ЧКВ в анамнезе, n (%)	30 (31,9)	19 (26,8)	11 (47,8)	0,08
<i>Медикаментозная терапия до госпитализации</i>				
Применение аспирина, n (%)	93 (98,9)	70 (98,6)	23 (100)	0,58
Применение клопидогрела, n (%)	62 (66,0)	44 (62,0)	18 (78,3)	0,15
Применение статинов, n (%)	42 (44,7)	33 (46,5)	9 (39,1)	0,54
Применение ИПП, n (%)	16 (17,0)	14 (19,7)	2 (8,7)	0,22
Применение БКК, n (%)	18 (19,1)	57 (80,3)	19 (82,6)	0,80
<i>Данные ЭхоКГ</i>				
ФВЛЖ, %	62 [32; 76]	62 [32; 76]	63 [50; 69]	0,25
Наличие гипокинеза, n (%)	26 (27,7)	23 (32,4)	4 (17,4)	0,17

Примечание. Номинальные переменные представлены в виде долей, количественные переменные – в виде медиан, а также минимальных и максимальных значений. КС – кардиальные события; ИМТ – индекс массы тела; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

уровни маркеров эндотелиальной дисфункции (РАI-1 и ФВ) имели достоверное различие. Медиана значений РАI-1 в группе без КС составила 40,6 нг/мл против 79,1 в группе КС ($p=0,008$) (рис. 2, а). У пациентов без кардиальных событий медиана активности ФВ была достоверно ниже по сравнению с пациентами, перенесшими кардиальные события (79,5 и 161,8% соответственно, $p=0,007$) (рис. 2, б).

В нашем исследовании не было получено достоверной разницы в распределении пациентов по выявленному генотипу в группе КС и без КС. Частота выявления носительства аллеля СУР2С19*2 (со сниженной функцией) у пациентов, перенесших КС после ЧКВ, составила 30,4% против 28,2 в группе без КС ($p=0,83$). Частота

гомозиготного носительства в общей популяции составила 3,2% (3 пациента), однако необходимо отметить, что у 2 из этих пациентов был зафиксирован острый тромбоз стента с развитием ОИМ с подъемом сегмента ST.

При сравнении пациентов по числу пораженных и стентированных артерий мы не установили достоверных различий. В группе КС число стентированных артерий и число установленных стентов были достоверно выше по сравнению с группой без КС (2 артерии против 1, $p=0,004$; 2 стента против 1, $p=0,019$). В нашем исследовании пациентам были имплантированы стенты с различными лекарственными покрытиями. Стенты первого поколения (покрытые сиролимусом

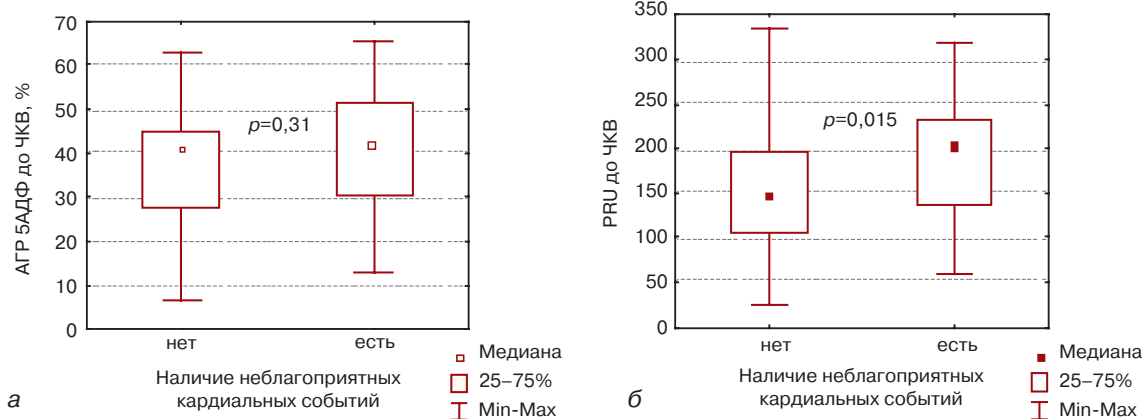


Рис. 1. Сравнительная характеристика исходных уровней АГР 5АДФ (а) и PRU (по данным VerifyNow) (б) у пациентов с наличием и отсутствием кардиальных событий после ЧКВ

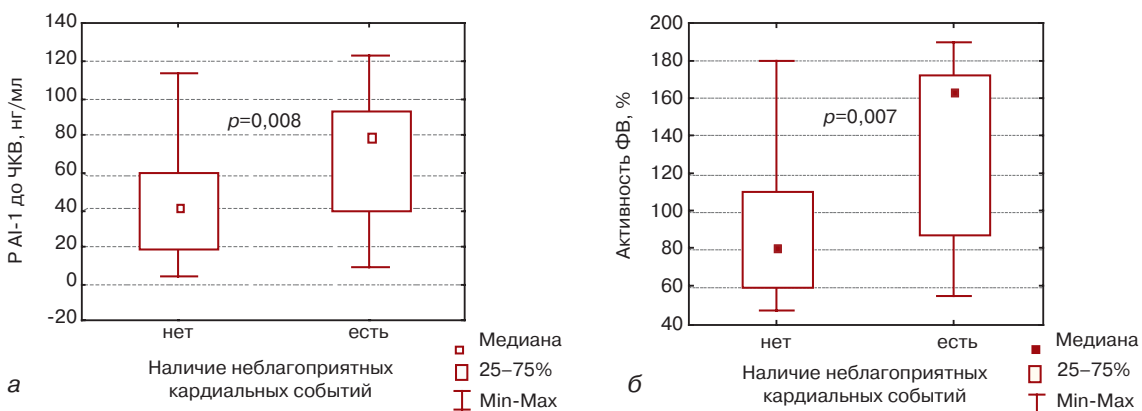


Рис. 2. Сравнительная характеристика исходных уровней РАI-1 (а) и активности фактора Виллебранда (б) в плазме у пациентов с наличием и отсутствием кардиальных событий после ЧКВ

и паклитакселом) были имплантированы 33 (46,5%) пациентам из группы без КС и 14 (61,0%) пациентам из группы КС, остальным были имплантированы стенты второго поколения (покрытые зотаролиму-сом и эверолиму-сом) ($p=0,16$). Размеры имплантируемых стентов (диаметр и длина) были сопоставимы в обеих группах.

Средний срок наблюдения за пациентами в исследовании составил 28,2 ($\pm 15,5$) мес. В ходе проведенного исследования мы не зарегистрировали ни одного случая больших или малых кровотечений. Частота развития неблагоприятных КС после ЧКВ в общей популяции составила 24,5% (23 пациента). За весь период наблюдения в 75,5% случаев после выполнения ЧКВ не было зарегистрировано каких-либо неблагоприятных кардиальных событий. За весь период наблюдения умерли 2 (2,1%) пациента от прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Клинические исходы после проведения ЧКВ представлены на рисунке 3. Необходимо отметить, что у 4 пациентов событие развилось в течение 1 мес после стентирования, у остальных 19 больных сроки до развития события варьировали в пределах 4–47 мес (медиана – 24 мес) (рис. 4).

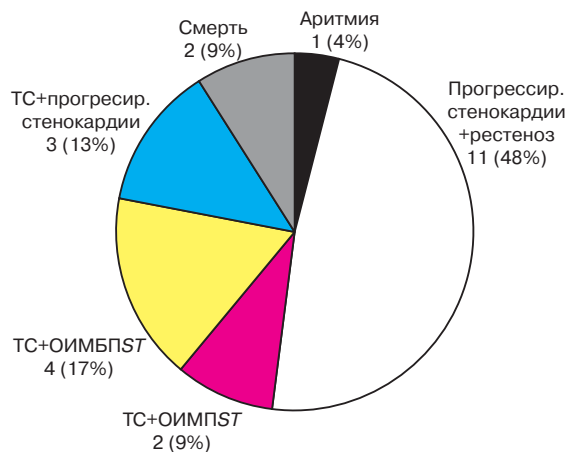


Рис. 3. Клинические исходы в ранние и отдаленные сроки после ЧКВ со стентированием ($n=23$). ОИМБПСТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ОИМБПСТ – острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ТС – тромбоз стента

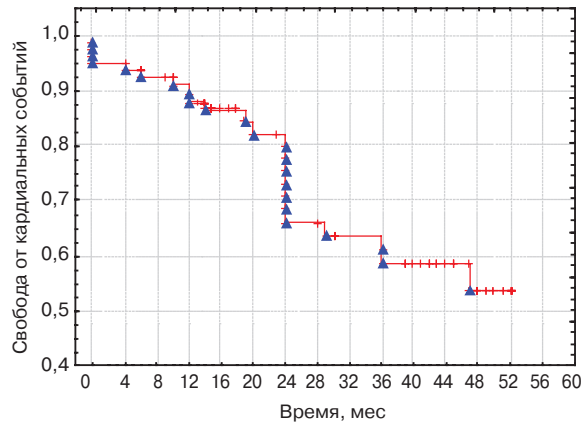


Рис. 4. Кривая Каплана–Майера для времени до наступления первого события

Прогностические факторы, влияющие на развитие неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ

Для оценки влияния различных факторов на развитие КС после ЧКВ мы выполнили ряд регрессионных анализов. В результате среди всех изученных клинико-функциональных параметров статистически достоверное влияние после ЧКВ имел сопутствующий сахарный диабет ($p=0,049$).

Среди исследуемых лабораторных показателей реактивности тромбоцитов регрессионный анализ выявил один фактор риска – значение PRU (по данным VerifyNow) [exp(B) 1,009; 95% ДИ 1,002–1,017, $p=0,01$]. Гематологические, а также биохимические показатели не являлись факторами риска развития неблагоприятных кардиальных событий. Следует отметить, что носительство аллеля CYP2C19*2 у пациентов на фоне терапии аспирином и клопидогрелом не являлось фактором риска развития неблагоприятных исходов после ЧКВ.

Так как единственным значимым показателем явился уровень PRU, для определения его «критического значения» была построена характеристическая кривая (ROC-кривая) (рис. 5).

Данные логистической регрессии и данные ROC-кривой ($AUC=0,664$; 95% ДИ 0,531–0,796, $p=0,02$) указывают, что уровень PRU способен предсказывать риск

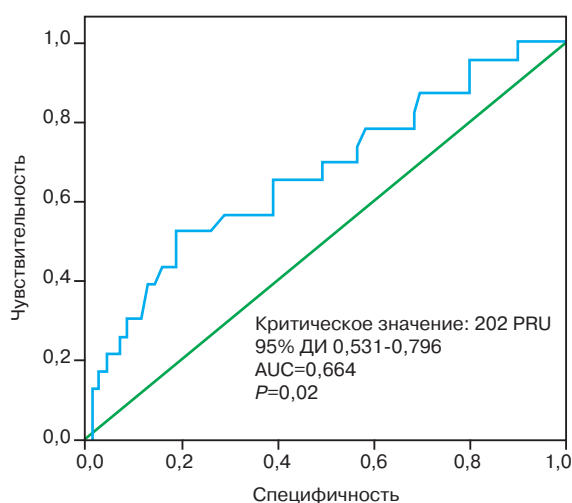


Рис. 5. ROC-кривая для уровня PRU (VerifyNow), демонстрирующая влияние на риск развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ

развития неблагоприятных кардиальных событий. В обследуемой выборке критическое значение составило 202 PRU. При данном пороговом уровне чувствительность теста составила 0,52, специфичность – 0,76. Также мы определили чувствительность и специфичность для общепринятого порогового уровня PRU 208 (согласно рекомендациям фирмы производителя, а также данным литературы). При этом пороговом уровне PRU чувствительность теста в исследуемой популяции составила 0,44, специфичность – 0,83.

В нашем исследовании, согласно результатам регрессионного анализа, наличие многососудистого поражения коронарного русла не являлось фактором риска развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ. Однако стентирование двух и более коронарных артерий, а также имплантация более двух стентов являлись факторами, влияющими на исход [exp(B) 4,00; 95% ДИ 1,475–10,848, $p=0,01$ и exp(B) 3,672; 95% ДИ 1,366–9,872, $p=0,01$ соответственно]. Характеристика имплантируемого стента (покрытие, диаметр и длина) не имела достоверного влияния на исходы после ЧКВ.

Мы продемонстрировали, что такие воспалительные маркеры, как вч-СРБ,

sP-селектин, sCD40 лиганд и вч-ИЛ-6, не влияют на развитие неблагоприятных кардиальных событий в данной категории больных. В то время как маркеры эндотелиальной дисфункции – исходный уровень PAI-1 и степень активности фактора Виллебранда – имеют достоверное прогностическое влияние ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно) на развитие кардиальных событий после ЧКВ.

После получения данных одномерного регрессионного анализа были построены ROC-кривые для дополнительной оценки влияния PAI-1 и ФВ на риск развития неблагоприятных кардиальных событий, а также установления критических значений. Для PAI-1 критическое значение составило 75,95 нг/мл, при котором чувствительность составила 0,67, а специфичность – 0,86 (площадь под кривой (AUC) – 0,726, 95% ДИ 0,576–0,876, $p=0,01$) (рис. 6). Для активности ФВ критическое значение составило 155,15%, при котором чувствительность составила 0,56, а специфичность – 0,84 (площадь под кривой (AUC) – 0,724, 95% ДИ 0,561–0,887, $p=0,01$).

Таким образом, в результате однофакторного регрессионного анализа нами были выявлены следующие факторы, способные влиять на развитие неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет, уровень PRU (по данным VerifyNow), стентирование двух артерий и более, имплантация двух стентов и более, уровень PAI-1 и активность фактора Виллебранда.

Определение независимых предикторов развития неблагоприятных кардиальных событий у пациентов после ЧКВ

Далее с целью определения независимых предикторов развития ишемических событий был выполнен многофакторный регрессионный анализ с включением всех факторов, показавших прогностическую значимость по итогам однофакторного анализа.

В результате нашего исследования было установлено, что из шести факторов, вклю-

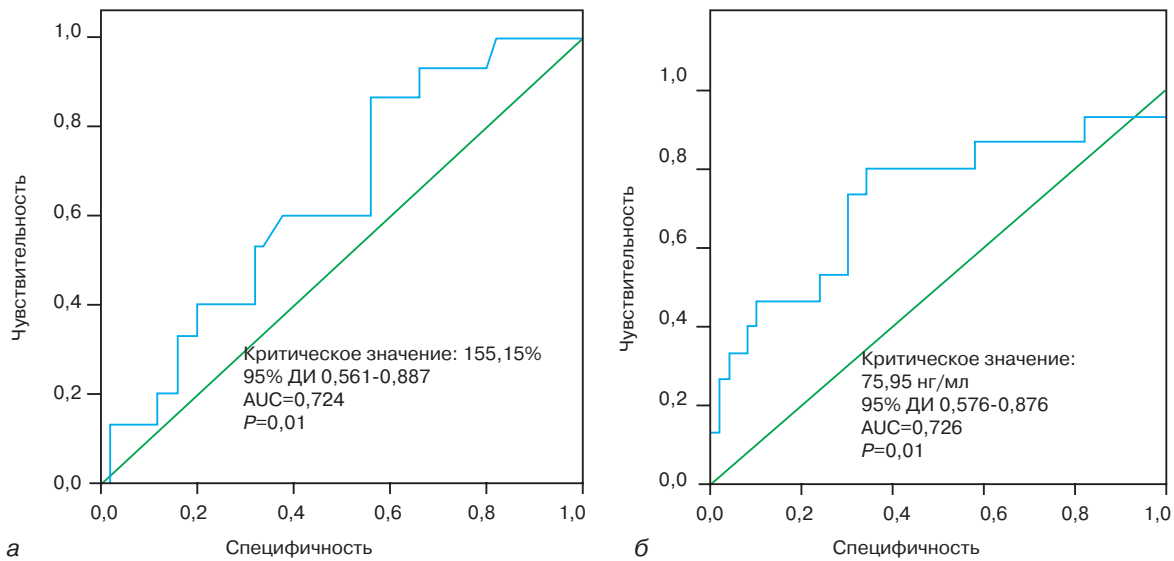


Рис. 6. ROC-кривые для исходного уровня PAI-1 (а) и активности фактора Виллебранда (б), демонстрирующие влияние на риск развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ

ченных в многофакторный регрессионный анализ, независимо влияют на прогноз после ЧКВ:

- сахарный диабет [exp(B) 10,299; 95% ДИ 1,236–85,850; $p=0,03$];
- уровень PRU [exp(B) 1,016; 95% ДИ 1,002–1,030; $p=0,03$];
- уровень ингибитора активатора пазминогена-1 (PAI-1) [exp(B) 0,999; 95% ДИ 0,999–1,000; $p=0,01$];
- активность фактора Виллебранда [exp(B) 1,000; 95% ДИ 1,000–1,000; $p=0,045$].

Обсуждение

Наличие широкой вариабельности антиагрегантного ответа при приеме ДААТ было подробно описано в ранее проведенных исследованиях [16]. В нашем исследовании реактивность тромбоцитов на фоне ДААТ у пациентов оценивалась с помощью классической световой агрегатометрии с 5 мкмоль/л АДФ и нового автоматизированного метода VerifyNow. Мы установили, что пациенты, перенесшие неблагоприятные кардиальные события после имплантации стента с лекарственным покрытием, имели достоверно более высокие значения медианы PRU до стен-

тирования по сравнению с пациентами без кардиальных событий ($p=0,015$), в то время как значения световой агрегатометрии с 5 мкмоль/л АДФ были сопоставимы у пациентов с наличием неблагоприятных кардиальных событий и без них. Схожие данные были получены K.W. Park и соавт. при наблюдении за 809 пациентами на ДААТ в течение 1 года после проведения планового ЧКВ. У пациентов с ВРТ, по данным VerifyNow, смертность и частота развития ИМ после ЧКВ были достоверно выше по сравнению с группой с нормальной реактивностью тромбоцитов (2,5% против 0,5, $p=0,022$). Авторы заключили, что высокая реактивность тромбоцитов на фоне клопидогрела достоверно ассоциируется с развитием смерти и инфаркта миокарда после планового ЧКВ [17]. В недавнем крупном проспективном исследовании N.J. Breet и соавт. продемонстрировали, что показатели VerifyNow достоверно ассоциировались с атеротромботическими событиями [18].

В нашем исследовании в результате проведенного однофакторного регрессионного анализа мы выявили следующие факторы, влияющие на развитие неблагоприятных кардиальных событий после

планового ЧКВ: сопутствующий сахарный диабет 2-го типа, уровень PRU (по данным VerifyNow), стентирование двух артерий и более, имплантация двух стентов и более, уровень PAI-1 и активность фактора Виллебранда. Для всех количественных факторов, показавших достоверное влияние на исходы после ЧКВ мы построили ROC-кривые и определили их критические значения. В обследуемой нами выборке критическое значение PRU составило 202 (чувствительность – 0,52, специфичность – 0,76). Также мы определили чувствительность и специфичность для общепринятого порогового уровня PRU-208 (согласно рекомендациям фирмы производителя и результатам крупного клинического исследования GRAVITAS) [19]. При данном пороговом уровне PRU чувствительность теста в исследуемой популяции составила 0,44, специфичность – 0,83. Для PAI-1 критическое значение составило 75,95 нг/мл (чувствительность – 0,67, специфичность – 0,86), а для активности ФВ – 155,15% (чувствительность – 0,56, специфичность – 0,84).

В дальнейшем после проведения многофакторного регрессионного анализа были установлены независимые предикторы неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ: сахарный диабет, значение PRU (по данным VerifyNow), уровень PAI-1 и активность ФВ до ЧКВ. С помощью регрессионного анализа Кокса мы показали, что в исследуемой популяции PRU также является единственным независимым предиктором срока развития неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ.

Необходимо отметить, что вышеизложенные результаты определенным образом расходятся с данными, полученными нами в ранее проведенном исследовании [20]. В нем было показано, что у 55 больных ИБС, принимающих двойную антиагрегантную терапию, наибольшую прогностическую ценность для оценки риска «больших кардиальных событий» после ЧКВ

имели значения АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов более 48% (по данным световой агрегатометрии с 5 мкмоль/л АДФ %) и PRU более 213 (по данным VerifyNow). Такое расхождение можно связать с большей выборкой пациентов в настоящем исследовании и, возможно, с большим числом пациентов, у которых регистрировались повышенные значения PRU, по данным VerifyNow, при нормальных значениях АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В свою очередь данный феномен мы можем объяснить образованием крупных агрегатов, которые оседают после центрифугирования и добавления индуктора, тем самым занижая значения светопропускания.

Данные о взаимосвязи между значениями PRU и развитием неблагоприятных ишемических событий были продемонстрированы и в других клинических исследованиях [19].

В ходе нашего исследования мы также оценивали уровни различных воспалительных маркеров до стентирования. Несмотря на наличие большого числа исследований, подтверждающих прогностическую ценность С-реактивного белка у пациентов после ЧКВ [17, 21], мы не получили таких данных. Объяснением может служить тот факт, что основная часть данных исследований была осуществлена у пациентов с острым коронарным синдромом. Одно из наиболее крупных исследований, включавших пациентов со стабильной стенокардией, провели K.W. Park и соавт. В это исследование были включены 2849 пациентов, которым имплантировали стенты с лекарственным покрытием на фоне ДААТ аспирином и клопидогрелом. Авторы заключили, что повышенный уровень СРБ достоверно ассоциировался с развитием неблагоприятных исходов после ЧКВ. Также было установлено, что пациенты с высокой реактивностью тромбоцитов, по данным VerifyNow, и повышенным уровнем СРБ имели высокий риск развития тромботических событий в будущем [17].

В нескольких исследованиях проводилась оценка взаимосвязи между уровнем СРБ и другими маркерами воспаления, ангиографическими и клиническими исходами после имплантации покрытых стентов. D.W. Park и соавт. не удалось продемонстрировать прогностическую связь между уровнем СРБ и повышением частоты рестенозов у 1650 пациентов после успешной имплантации стентов с покрытием [22]. Мы также не получили подтверждения относительно влияния уровня ИЛ-6, sCD40L и sP-селектина на развитие КС после ЧКВ. В настоящее время сведения относительно прогностического влияния данных маркеров на развитие неблагоприятных исходов после ЧКВ у больных со стабильным течением ИБС достаточно скудны и противоречивы [23–25]. Однако в 2014 г. было опубликовано несколько работ, посвященных прогностическому влиянию маркеров воспаления на исходы у пациентов с ИБС. В исследовании S.L. Chen и соавт. [26] было продемонстрировано на большой популяции ($n=1896$) независимое прогностическое влияние повышенного уровня ИЛ-6 и вч-СРБ на развитие кардиальной летальности, инфаркта миокарда и позднего тромбоза у пациентов с нестабильной стенокардией, которые не получали статины до вмешательства. Резюмируя представленные литературные данные относительно роли воспаления в развитии неблагоприятных кардиальных событий, можно предположить, что влияние этих показателей во многом зависит от исходного воспалительного статуса пациентов и важную роль играют препараты, применяемые на момент включения в исследование. Как известно, статины и клопидогрел обладают плеiotропным действием, которое заключается в снижении воспалительного ответа. Относительно нашего исследования еще раз хотелось бы отметить, что больше половины пациентов на момент включения в исследование принимали клопидогрел (66,0%) и около половины — статины

(44,7%), и этот факт отчасти может объяснить отсутствие достоверного влияния исследуемых маркеров на исходы после ЧКВ.

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции мы оценивали уровень PAI-1 и степень активности фактора фон Виллебранда в плазме до ЧКВ. В результате многофакторного регрессионного анализа было установлено, что уровень PAI-1 и степень активности ФВ являются независимыми предикторами развития КС у больных после имплантации стентов с лекарственным покрытием. В 2014 г. был опубликован метаанализ, в котором было показано, что наличие полиморфизма в гене PAI-1 повышает риск развития инфаркта миокарда, так как приводит к повышению активности PAI-1 в плазме [27]. В последнее время появились данные о связи между уровнем PAI-1 и частотой развития рестенозов и тромбозов после имплантации стентов с лекарственным покрытием, а также данные об увеличении экспрессии PAI-1 антипролиферативными препаратами [28]. В исследовании G. Nereg и соавт. было выявлено, что в случае многососудистого поражения, требующего имплантации нескольких стентов, происходит резкое увеличение экспрессии ФВ в коронарном русле, что может иметь особое значение в патогенезе подострого тромбоза стента и рестеноза [29]. С. Jin и соавт. оценивали уровень различных маркеров эндотелиальной дисфункции, в том числе ФВ у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. В результате проведенного многофакторного регрессионного анализа было показано, что повышенный уровень ФВ, sVCAM-1, отмена клопидогрела и сниженная фракция выброса менее 50% были независимыми факторами развития тромбоза стента [30]. Прогностическое влияние уровня фактора Виллебранда в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была также подтверждена в исследовании

Т. Miyazaki и соавт. [31], в котором было обследовано 225 пациентов с хронической ИБС.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании мы не получили достоверной разницы в частоте носительства СУР2С19*2, а также не было показано достоверного влияния носительства аллеля СУР2С19*2 на развитие неблагоприятных кардиальных событий после ЧКВ. Полученные нами данные расходятся с результатами большого числа клинических исследований, подтверждающих достоверное независимое влияние носительства аллеля СУР2С19*2 на риск развития неблагоприятных клинических исходов после ЧКВ [32]. Данное расхождение мы связываем с низкой частотой носительства аллеля СУР2С19*2 в исследуемой нами популяции, в особенности частоты гомозиготного носительства, которая составила всего лишь 3,2%.

Заключение

В результате проведенного исследования мы показали, что неблагоприятные кардиальные события после ЧКВ значимо ассоциируются с наличием сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, числом стентированных артерий более двух, числом установленных стентов более двух, значением PRU 208 и более, уровнем ингибитора активатора плазминогена-1 75,95 нг/мл и более и активностью фактора фон Виллебранда 155,15% и более. Независимыми предикторами развития неблагоприятных кардиальных событий явились: наличие сопутствующего сахарного диабета 2-го типа, значение PRU, уровень ингибитора активатора плазминогена-1 и активность фактора фон Виллебранда. Нами было установлено, что данные световой агрегатометрии с 5 мкмоль/л АДФ и носительство аллеля СУР2С19*2 не обладают достоверным прогностическим влиянием на клинические исходы после ЧКВ в исследуемой популяции. Мы надеемся, что применение полученных данных в нашей

клинической практике позволит улучшить их прогноз путем оптимизации медикаментозной терапии до и после стентирования коронарных артерий.

Литература

1. The top 10 causes of death. WHO Fact sheet. 2014; 310. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
2. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 943–57.
3. McManus D.D., Gore J., Yarzelski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* 2011; 124: 40–7.
4. Montalescot G., White H.D., Gallo R. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 1006–17.
5. Singh M., Gersh B.J., Lennon R.J. et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and non-elective coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 501–8.
6. Minha S., Pichard A.D., Waksman R. In-stent restenosis of drug-eluting stents. *Future Cardiol.* 2013; 9: 721–31.
7. Haine S.E., Vrints C.J. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents. *Lancet.* 2012; 380: 646; author reply 646–7.
8. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
9. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2011; 97 (12): 983–90.
10. Stone G.W. A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after DES implantation. Results from the ADAPT-DES study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (Suppl. B).
11. 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: 543–51.
12. Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percu-

- taneous coronary intervention: A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 1945–54.
13. Gong I.Y., Crown N., Suen C.M. et al. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2856–464a.
 14. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 2009; 302: 849–57.
 15. Inoue T., Uchida T., Yaguchi I., Sakai Y., Takayanagi K., Morooka S. Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.* 2003; 107: 1757–63.
 16. 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: 2908–13.
 17. Park K.W., Jeon K.H., Kang S.H., Oh I.Y., Cho H.J., Lee H.Y. et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (11): 1556–63.
 18. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303: 754–62.
 19. 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: 1097–105.
 20. Рябинина М.Н. Оптимизация дезагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий при ИБС: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2014: 90–4.
 21. Васильева Е.Ю., Касьянова О.В., Шпектор А.В. Уровень С-реактивного белка и эффективность терапии аспирином у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 2006; 45 (1): 66–7.
 22. Park D.W., Lee S.W., Yun S.C., Song H.G., Ahn J.M., Lee J.Y. et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2630–39.
 23. Kaikita K., Ono T., Iwashita S. et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21 (1): 64–76.
 24. Церетели Н.В. Влияние длительного приема антиагрегантных препаратов на воспалительный ответ и эндотелиальную функцию у больных ИБС после стентирования коронарных артерий: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009: 15–40.
 25. Воробьева И.И., Рыжкова Е.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние системного воспаления на эффект антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Креативная кардиология.* 2012; 1: 5–14.
 26. Chen S.L., Liu Y., Lin L. et al. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina. *J. Interv. Cardiol.* 2014; 27 (2): 142–54.
 27. Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Tsangaris I. et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52 (7): 937–50.
 28. Ma Q., Zhou Y., Nie X. et al. Rapamycin affects tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Angiology.* 2012; 63 (5): 330–5.
 29. Heper G., Murat S.N., Durmaz T., Kalkan F. Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. *Angiology.* 2004; 55 (2): 177–86.
 30. Jin C., Lu L., Zhu Z.B. et al. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21 (5): 273–7.
 31. Miyazaki T., Ono T., Matsukawa K. et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving (ADAMTS13) and antigen levels in patients with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (3): 623–9.
 32. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic sub-study of the PLATO trial. *Lancet.* 2010; 376: 1320–8.

References

1. The top 10 causes of death. WHO Fact sheet. 2014; 310. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
2. Widimsky P., Wijns W., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 943–57.
3. McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., Spencer F., Lessard D., Goldberg R.J. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am. J. Med.* 2011; 124: 40–7.
4. Montalescot G., White H.D., Gallo R. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 1006–17.
5. Singh M., Gersh B.J., Lennon R.J. et al. Outcomes of a system-wide protocol for elective and non-elective

- coronary angioplasty at sites without on-site surgery: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 501–8.
6. *Minha S., Pichard A.D., Waksman R.* In-stent restenosis of drug-eluting stents. *Future Cardiol.* 2013; 9: 721–31.
 7. *Haine S.E., Vrints C.J.* Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents. *Lancet.* 2012; 380: 646; author reply 646–7.
 8. *Windecker S., Kolh P., Alfonso F.* et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
 9. *Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J.* et al. High on-treatment platelet reactivity to both aspirin and clopidogrel is associated with the highest risk of adverse events following percutaneous coronary intervention. *Heart.* 2011; 97 (12): 983–90.
 10. *Stone G.W.* A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after DES implantation. Results from the ADAPT-DES study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (Suppl. B).
 11. *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: 543–51.
 12. *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: 1945–54.
 13. *Gong I.Y., Crown N., Suen C.M.* et al. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 2856–464a.
 14. *Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P.* et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 2009; 302: 849–57.
 15. *Inoue T., Uchida T., Yaguchi I., Sakai Y., Takayanagi K., Morooka S.* Stent-induced expression and activation of the leukocyte integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. *Circulation.* 2003; 107: 1757–63.
 16. *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: 2908–13.
 17. *Park K.W., Jeon K.H., Kang S.H., Oh I.Y., Cho H.J., Lee H.Y.* et al. Clinical outcomes of high on-treatment platelet reactivity in Koreans receiving elective percutaneous coronary intervention (from results of the CROSS VERIFY study). *Am. J. Cardiol.* 2011; 108 (11): 1556–63.
 18. *Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J.* et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303: 754–62.
 19. *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: 1097–105.
 20. *Ryabinina M.N.* Optimization of antiplatelet therapy after coronary stenting in ischemic heart disease. Med. Sci. Diss. Moscow; 2014: 90–4 (in Russian).
 21. *Vasil'eva E.Yu., Kas'yanova O.V., Shpektor A.V.* C-reactive protein level and effectiveness of aspirin therapy in patients with coronary heart disease. *Kardiologiya.* 2006; 45 (1): 66–7 (in Russian).
 22. *Park D.W., Lee S.W., Yun S.C., Song H.G., Ahn J.M., Lee J.Y.* et al. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2630–39.
 23. *Kaikita K., Ono T., Iwashita S.* et al. Impact of CYP2C19 polymorphism on platelet function tests and coagulation and inflammatory biomarkers in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21 (1): 64–76.
 24. *Tsereteli N.V.* Effect of long-term use of antiplatelet drugs on inflammatory response and endothelial function in patients with coronary artery disease after coronary artery stenting. Med. Sci. Diss. Moscow; 2009: 15–40 (in Russian).
 25. *Vorob'eva I.I., Ryzhkov E.V., Vasil'eva E.Y., Shpektor A.V.* The influence of systemic inflammation on the effect of antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome. *Kreativnaya Kardiologiya.* 2012; 1: 5–14 (in Russian).
 26. *Chen S.L., Liu Y., Lin L.* et al. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina. *J. Interv. Cardiol.* 2014; 27 (2): 142–54.
 27. *Nikolopoulos G.K., Bagos P.G., Tsangaris I.* et al. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: a Mendelian randomization meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52 (7): 937–50.
 28. *Ma Q., Zhou Y., Nie X.* et al. Rapamycin affects tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I expression: a potential prothrombotic mechanism of drug-eluting stents. *Angiology.* 2012; 63 (5): 330–5.
 29. *Heper G., Murat S.N., Durmaz T., Kalkan F.* Prospective evaluation of von Willebrand factor release after multiple and single stenting. *Angiology.* 2004; 55 (2): 177–86.
 30. *Jin C., Lu L., Zhu Z.B.* et al. Increased serum vWF and sVCAM-1 levels are associated with late or very late angiographic stent thrombosis after sirolimus-

Нарушения ритма сердца

- eluting stent implantation. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21 (5): 273–7.
31. *Miyazaki T., Ono T., Matsukawa K.* et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor-cleaving (ADAMTS13) and antigen levels in patients with coronary artery disease. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (3): 623–9.
32. *Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J.* et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcome of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet.* 2010; 376: 1320–8.

Поступила 26.12.2014 г.