DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10205

Мансурова Д. А., Каражанова Л. К.
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения (РГП на ПХВ) «Государственный медицинский университет г. Семей» Минздрава Республики Казахстан, Семей, Казахстан

# Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе

Ключевые слова: остаточная реактивность тромбоцитов, острый коронарный синдром, стентирование, сердечно-сосудистые осложнения, двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, полиморфизм CYP2C19.

***Ссылка для цитирования: Мансурова Д. А., Каражанова Л. К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. Кардиология. 2018;58(12):22–29.***

## Резюме

*Цель исследования.* Выявление независимых клинических и лабораторных предикторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием на раннем госпитальном этапе. *Материалы и методы.* В проспективное одноцентровое исследование включены 130 пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ со стентированием. Все пациенты до и после ЧКВ получали двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом. Через 12–48 ч после ЧКВ была определена остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ) агрегометром AggRAM. Одновременно 57 пациентам было проведено генотипирование полиморфизма гена CYP2C19 по аллелю*2. За конечные точки были приняты случаи ССО: внезапная смерть, тромбоз стента, артериальный тромбоз другой локализации, повторная стенокардия, нарушение ритма, обусловившие необходимость назначения терапии. Наблюдение проводилось в течение госпитального периода, средняя продолжительность составила 9,7±3,2 дня. *Результаты.* У 32 пациентов после ЧКВ наблюдались повторные ССО, факторами риска развития которых, по данным однофакторного регрессионного анализа, явились ОРТ, индуцированная 10 мкг/мл аденозин-5′-дифосфатом – АДФ (p<0,001), площадь под кривой агрегации – AUC (p<0,001), уровень креатинина (p<0,001), гемоглобина (p<0,001) и глюкозы крови (p=0,026), возраст (p=0,01), железодефицитная анемия (p=0,01), фракция выброса левого желудочка (p=0,004), количество стентов (p=0,015). В результате многофакторного регрессионного анализа были установлены независимые предикторы развития ССО: уровень ОРТ, индуцированной АДФ, ≥76% (p=0,003), креатинина ≥189 мкмоль/л (p=0,003) и гемоглобина ≤114 г/л (p=0,004). Выявлено статистически значимое влияние гомозиготного носительства CYP2C19*2 (G681A) (A/A) на развитие тромбоза стента (p=0,028). *Заключение.* ОРТ, индуцированная АДФ, уровень креатинина и гемоглобина явились независимыми предикторами госпитальных ССО у пациентов с ОКС после реваскуляризации миокарда со стентированием.

Mansurova J. A., Karazhanova L. K.
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

# Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization

Keywords: residual platelet reactivity; acute coronary syndrome; stenting; adverse cardiovascular events; dual antiplatelet therapy; clopidogrel; CYP2C19 polymorphism.

***For citation: Mansurova J. A., Karazhanova L. K. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. Kardiologiia. 2018;58(12):22–29.***

## Summary

*Purpose*: to elucidate independent clinical and laboratory predictors of adverse cardiovascular events (ACVE) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI) with stenting in early inhospital period. *Materials and methods*. We included in this prospective single center study 130 patients with ACS who underwent PCI with stenting. All patients prior to and after PCI received dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and clopidogrel. In 12–48 hours after PCI we measured residual platelet reactivity (RPR) using light aggregometry. In 57 patients simultaneously we performed genotyping of CYP2C19*2

polymorphisms. The following ACVE were used as end-points and were registered during inhospital observation (mean duration 9.7±3.2 days): sudden death, stent thrombosis, arterial thrombosis of other localization, recurrent angina, cardiac rhythm disturbances requiring special therapy. *Results*. Repetitive ACVE were observed in 32 patients. According to unifactorial regression analysis risk factors of their development were, ADP F-induced RPR (p<0.001), levels of creatinine (p<0.001), hemoglobin (p<0.001), and glucose (p=0.026), age (p=0.01), iron-deficiency anemia (p=0.01), left ventricular ejection fraction (p=0.004), number of stents (p=0.015). According to results of multifactorial regression analysis independent predictors of ACVE were: ADP-induced RPR >76% (p=0.003), levels of creatinine >189 μmol/L (p=0.003), and hemoglobin <114 g/L (p=0.004). Significant effect of homozygous carriage of CYP2C19*2 (G681A) (A/A) on development of stent thrombosis was also detected (p=0.028). *Conclusion*. ADP-induced RPR, levels of creatinine and hemoglobin were found to be independent predictors of inhospital ACVE after myocardial revascularization with stenting in patients with ACS.

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире. Увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), совершенствование в области разработки стентов и техники выполнения реваскуляризации миокарда, повышение их безопасности и клинической эффективности привели к широкому распространению чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), и вместе с этим к формированию проблемы повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые возможны независимо от качества проведенного вмешательства [1]. В международных исследованиях приводятся данные о высокой частоте развития осложнений и/или повторных неблагоприятных исходов, включая смерть, после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [2, 3]. Доказано, что смерть пациентов с ИМ чаще происходит в течение 1-го месяца вследствие кардиальных причин. Некардиальные причины ответственны за большинство более поздних смертей у этой категории пациентов [4]. Назначение двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) с применением ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ингибитора рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов как до, так и после ЧКВ является стандартом в лечении больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [5]. В настоящее время клопидогрел является самым известным представителем группы тиенопиридинов и остается наиболее часто применяемым блокатором рецепторов $P2Y_{12}$ в мире [6]. Клопидогрел является неактивным пролекарством и обладает широкой вариабельностью ответа. Доказано, что ключевой ген полиморфизма вовлечен в вариабельность образования активного метаболита и клиническую эффективность клопидогрела [7].

С учетом изложенного необходим поиск методов, позволяющих на раннем этапе уточнить степень риска повторных ССО после ЧКВ у конкретного больного. В связи с этим нами проведено проспективное одноцентровое исследование с целью выявления независимых клинических и лабораторных предикторов госпитальных осложнений у пациентов с ОКС после ЧКВ со стентированием.

## Материалы и методы

В исследование были включены 130 пациентов, поступивших в кардиохирургическое отделение МЦ ГМУ г. Семей (Казахстан) с ОКС в период с 2016 по 2017 г. В исследование включали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), которым после стратификации риска была проведена коронарография (КГ) с последующей реваскуляризацией миокарда со стентированием. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, непереносимость клопидогрела.

Все пациенты до и после ЧКВ получили ДАТ: нагрузочные дозы АСК 250–325 мг и клопидогрела 300–600 мг и поддерживающие дозы АСК 75–100 мг и клопидогрела 75–150 мг. Через 12–48 ч после ЧКВ была определена остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ), у 57 пациентов также проведено генотипирование полиморфизма гена CYP2C19 по аллелю*2. Оценивали различные клинические характеристики и лабораторные показатели крови после реваскуляризации миокарда. В исследовании регистрировали конечные точки – повторные ССО (внезапная смерть, тромбоз стента, артериальный тромбоз другой локализации, повторная стенокардия, нарушение ритма сердца, потребовавшее назначения терапии). Наблюдение проводили в течение госпитального периода, средняя продолжительность составила 9,7±3,2 дня.

Дизайн исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Функциональную активность тромбоцитов в одном образце крови определяли турбидиметрическим методом по Борну с помощью агрегометра AggRAM Helena Biosciences Europe при времени считывания до 10 мин. Кровь с цитратом натрия (3,8%, в соотношении 9:1) брали из локтевой вены. Плазму, богатую тромбоцитами, получали центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин; плазму, бедную тромбоцитами – при 3 000 об/мин в течение 15 мин. ОРТ оценивали по максимальному проценту агрегации тромбоцитов в ответ на стимуляцию 10 мкг/мл АДФ для оценки ответа на ингибитор $P2Y_{12}$ – клопидогрел и 2,5 мкг/мл эпинеф-

рина для оценки ответа на АСК. Использовали реагенты фирмы «Технология-Стандарт».

Одномоментно у 57 пациентов была взята кровь для определения полиморфизма гена CYP2C19*2 (G681A). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием наборов реагентов SNP-экспресс-РВ на приборе BioRad.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 20.0. Для сравнения количественных переменных использовали t-тест Стьюдента и U-тест Манна–Уитни для независимых выборок, $\chi^2$ – для выявления взаимосвязи между номинальными переменными. Количественные переменные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Дихотомические признаки представлены в виде долей (процентов). С помощью бинарной логистической регрессии (одно- и многофакторной) были выявлены независимые предикторы ССО, отношение шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале (ДИ) для каждого фактора. В результате ROC-анализа проведена оценка прогностического значения количественных признаков, а также установлены их критические значения, при которых событие произойдет с вероятностью 0,5. Различия между сравниваемыми переменными считали статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

В исследование были включены 130 пациентов. Среди них 91 (70%) мужчина (средний возраст 59,9±11,3 года) и 39 (30%) женщин (средний возраст 65,9±9,5 года). Мужчины были значительно моложе женщин (p=0,005). Длительность ИБС составляла в среднем 2,62±3,8 года (максимальная 20 лет). Средняя продолжительность пребывания в стационаре достигала 9,7±3,2 дня. При поступлении пациенты с ОКСбпST имели очень высокий, высокий и промежуточный риск, средняя оценка по шкале GRACE составила 135±16,5 балла. Статистически значимых различий по развитию ССО у исследуемых пациентов с ОКСпST и ОКСбпST не выявлено (p=0,174), в связи с чем расчет проводился для всей группы пациентов.

В таблице 1 представлена сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных в группах без ССО (n=98; 75,4%) и с ССО (n=32; 24,6%) после ЧКВ на госпитальном этапе.

По данным КГ, наиболее часто определялось двухсосудистое поражение коронарных артерий – у 50 (38,5%) пациентов, однососудистое – у 49 (37,7%), трехсосудистое – у 27 (20,8%), многососудистое поражение коронарного русла – у 4 (3,1%).

В период исследования отмечались кровотечения в 3 (2,3%) случаях: в 2 – желудочно-кишечное и в 1 – носовое.

Частота конечной точки в исследуемой группе составила 32 (24,6%). В 7 (5,4%) случаях зарегистрированы летальные исходы, у 3 (2,3%) пациентов – ИМ в результате тромбоза стента, нарушения ритма сердца – в 6 (4,6%) случаях, в 1 (0,8%) – тромбоз периферического сосуда, в 15 (11,5%) – повторный болевой синдром без признаков тромбоза стента.

В результате генотипирования CYP2C19*2 (G681A) было выявлено, что у 22 (38,6%) из 57 пациентов имеется нормальный гомозиготный генотип G/G (гомозигота дикий тип), у 29 (50,9%) – гетерозиготная замена G/A (гетерозиготный тип) и у 6 (10,5%) – гомозиготная мутация A/A (гомозиготный тип). Носительство CYP2C19*2 (G681A) установлено в группе без ССО у 25 (56,8%), в группе с ССО – у 10 (76,9%) пациентов. Однако статистически значимые различия не выявлены (p=0,325). В исследуемой выборке у 10 (7,7%) пациентов в анамнезе имелся тромбоз стента. Установлено, что носительство гомозиготной мутации CYP2C19*2 (G681A) (A/A) статистически значимо влияет на развитие тромбоза стента (p=0,028).

Среднее значение ОРТ у пациентов с гомозиготой дикого типа (G/G) составило 56,9±21,8%, с гетерозиготной заменой (G/A) – 63,7±15,6% и с гомозиготной мутацией (A/A) – 75,6±7,3%. Значение ОРТ у пациентов с гомозиготной мутацией (A/A) было статистически значимо выше (p=0,001).

С помощью однофакторного регрессионного анализа, в который были включены указанные характеристики, выявлены следующие факторы риска развития повторных ССО на фоне ДАТ на госпитальном этапе: АДФ-индуцированная ОРТ (ОШ 1,122 при 95% ДИ от 1,073 до 1,174; p<0,001) и AUC (ОШ 1,076 при 95% ДИ от 1,044 до 1,108; p<0,001), уровень креатинина (ОШ 1,022 при 95% ДИ от 1,010 до 1,034; p<0,001), глюкозы в крови (ОШ 1,188 при 95% ДИ от 1,021 до 1,382; p=0,026) и гемоглобина (ОШ 0,933 при 95% ДИ от 0,905 до 0,961; p<0,001), возраст (ОШ 1,053 при 95% ДИ от 1,013 до 1,096; p=0,01), железодефицитная анемия (ОШ 4,333 при 95% ДИ от 1,429 до 13,144; p=0,01), фракция выброса левого желудочка (ОШ 0,921 при 95% ДИ от 0,871 до 0,974; p=0,004), количество стентов (ОШ 2,299 при 95% ДИ от 1,176 до 4,496; p=0,015). Носительство CYP2C19*2 в исследуемой группе пациентов не оказывало значимого влияния на развитие госпитальных ССО (ОШ 2,533 при 95% ДИ от 0,611 до 10,496; p=0,2).

При проведении многофакторного регрессионного анализа были установлены независимые предикторы развития ССО: АДФ-индуцированная ОРТ (ОШ 1,323 при 95% ДИ от 1,103 до 1,587; p=0,003), уровень креатинина (ОШ 1,030 при 95% ДИ от 1,010 до 1,050; p=0,003) и гемоглобина (ОШ 0,928 при 95% ДИ от 0,882 до 0,976; p=0,004).


ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(12).

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных пациентов

| Показатель | Все пациенты (n=130) | Группа без ССО (n=98) | Группа с ССО (n=32) | p* |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 61,6±11,1 (32–86) | 60,2±10,6 (32–80) | 66,2±11,7 (40–86) | 0,008 |
| Мужчины | 91 (70) | 70 (71,4) | 21 (65,6) | 0,689 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 26,5 (24,5; 30,3) | 26,5 (24,5; 30,3) | 26,9 (24,4; 30,0) | 0,731 |
| САД, мм рт. ст. | 130 (120; 150) | 130 (120; 150) | 130 (110; 155) | 0,267 |
| ДАД, мм рт. ст. | 80 (80; 90) | 90 (80; 90) | 80 (65; 90) | 0,059 |
| ЧСС, уд/мин | 80 (72; 90) | 80 (70; 88) | 90 (79; 100) | 0,340 |
| **ОСН по Killip** | | | | |
| I | 53 (40,8) | 47 (48,0) | 6 (18,8) | <0,001 |
| II | 63 (48,5) | 47 (48) | 16 (50) | <0,001 |
| III | 8 (6,2) | 2 (2) | 6 (18,8) | <0,001 |
| IV | 6 (4,6) | 2 (2) | 4 (12,5) | <0,001 |
| ОКСпST | 76 (58,5) | 54 (55,1) | 22 (68,8) | 0,174 |
| Статус курения | 55 (42,3) | 46 (46,9) | 9 (28,1) | 0,061 |
| Отягощенная наследственность | 44 (33,8) | 36 (36,7) | 8 (25) | 0,223 |
| Артериальная гипертония | 118 (90,8) | 88 (89,8) | 30 (93,8) | 0,729 |
| Сахарный диабет | 26 (20) | 18 (18,4) | 8 (25) | 0,576 |
| ЖДА в анамнезе | 15 (11,5) | 7 (7,1) | 8 (25) | 0,011 |
| ОНМК в анамнезе | 14 (10,8) | 8 (8,2) | 6 (18,8) | 0,108 |
| Стенокардия в анамнезе | 85 (65,4) | 60 (61,2) | 25 (78,1) | 0,081 |
| ИМ в анамнезе | 54 (41,5) | 40 (40,8) | 14 (43,8) | 0,770 |
| ЧКВ в анамнезе | 49 (37,7) | 37 (37,8) | 12 (37,5) | 0,979 |
| Тромболизис | 25 (19,2) | 19 (19,4) | 6 (18,8) | 0,937 |
| Стент с ЛП | 108 (83,1) | 83 (84,7) | 25 (78,1) | 0,556 |
| Имплантировано >1 стента | 35 (26,9) | 20 (20,4) | 15 (46,9) | 0,007 |
| ФВ ЛЖ, % | 55 (50; 60) | 57 (52; 60) | 52 (47; 55) | 0,001 |
| **Лабораторные показатели** | | | | |
| Гемоглобин, г/л | 134,9±19,2 (75–176) | 140,1±15,8 (101–176) | 118,8±19,9 (75–158) | <0,001 |
| Креатинин, мкмоль/л | 127,6 (108,7; 141,6) | 120,3 (106,2; 134,5) | 141,3 (123,8; 229,8) | <0,001 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,4 (3,9; 5,4) | 4,5 (3,0; 8,8) | 4,3 (1,7; 7,2) | 0,103 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,9±0,8 (0,7–4,2) | 1,9±0,8 (0,8–4,2) | 1,9±0,9 (0,7–3,9) | 0,921 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 (4,9; 6,6) | 5,6 (4,8; 6,5) | 6,1 (5,4; 7,3) | 0,068 |
| **Остаточная реактивность тромбоцитов на фоне ДАТ** | | | | |
| ОРТ с 10 мкг/мл АДФ, % | 59,5±18,5 (5,1–99,6) | 53,9±16,9 (5,1–87,9) | 76,7±11,4 (55,0–99,6) | <0,001 |
| AUC с 10 мкг/мл АДФ | 47,3 (26,3; 61,3) | 38,1 (20,4; 57,0) | 68,5 (56,5; 76,0) | <0,001 |
| ОРТ с 2,5 мкг/мл эпинефрина, % | 30,6 (14,0; 46,4) | 28,6 (12,1; 44,0) | 37,5 (20,2; 53,3) | 0,095 |
| AUC с 2,5 мкг/мл эпинефрина | 21,3 (8,3; 32,8) | 20,6 (7,2; 30,0) | 25,8 (12,6; 39,7) | 0,111 |

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); среднего ± среднеквадратичное отклонение, значения min и max – M±SD (min–max) или медианы и межквартильного интервала – Me (Q1; Q3). * – различия при сравнении групп пациентов с наличием или без сердечно-сосудистых осложнений. ССО – сердечно-сосудистое осложнение; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМТ – индекс массы тела; ЖДА – железодефицитная анемия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом ST; ЛП – лекарственное покрытие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ДАТ – двухкомпонентная антитромбоцитарная терапия; ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов; AUC – площадь под кривой агрегации.

Критическими значениями переменных при ОКСбпST явились: для ОРТ – 77% (ОШ 1,127 при 95% ДИ от 1,041 до 1,220; p=0,003), для гемоглобина – 107 г/л (ОШ 0,938 при 95% ДИ от 0,894 до 0,983; p=0,008) и для креатинина – 169 мкмоль/л (ОШ 1,033 при 95% ДИ от 1,002 до 1,065; p=0,035); при ОКСпST: для ОРТ – 75% (ОШ 1,119 при 95% ДИ от 1,060 до 1,182; p<0,001), для гемоглобина – 119 г/л (ОШ 0,926 при 95% ДИ от 0,890 до 0,964; p<0,001) и для креатинина – 199 мкмоль/л (ОШ 1,019 при 95% ДИ от 1,006 до 1,033; p=0,004).

Факторами, усиливающими прогностическую значимость указанных признаков, в многофакторном регрессионном анализе явились железодефицитная анемия в анамнезе (ОШ 0,089 при 95% ДИ от 0,008 до 1,024; p=0,052) и AUC (ОШ 0,904 при 95% ДИ от 0,804 до 1,015; p=0,089). Точность прогноза при включении выявленных независимых предикторов ССО составила 0,9; чувствительность – 0,959 и специфичность – 0,718. С целью определения критических значений количественных предикторов проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (см. рисунок 1).

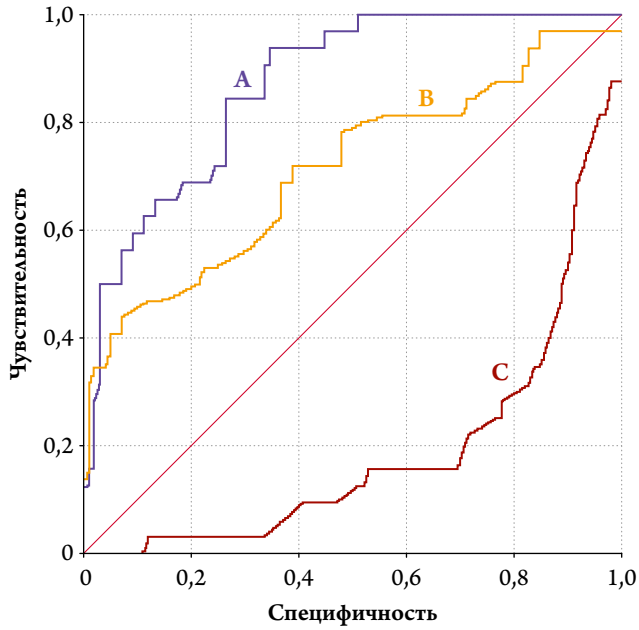


**Рис. 1. ROC-кривые переменных.**

А – остаточная реактивность тромбоцитов; В – креатинин; С – гемоглобин.

В исследуемой группе пациентов критические значения составили: для ОРТ >76% (AUC=0,868 при 95% ДИ от 0,803 до 0,932; p<0,001), креатинина >189 мкмоль/л (AUC=0,711 при 95% ДИ от 0,598 до 0,825; p<0,001), гемоглобина <114 г/л (AUC=0,189 при 95% ДИ от 0,104 до 0,275; p<0,001), при которых событие произойдет с вероятностью более 0,5.

## Обсуждение

Основным результатом настоящего исследования стало установление независимых предикторов развития ССО у пациентов с ОКС после ЧКВ со стентированием на госпитальном этапе. АДФ-индуцированная ОРТ, уровень креатинина и гемоглобина явились основными предикторами неблагоприятного госпитального прогноза на фоне ДАТ, включавшей АСК и клопидогрел.

Одним из основных критериев оценки в данном исследовании было тестирование функции тромбоцитов. Для определения агрегационной активности тромбоцитов используется множество тестов, однако мы все еще не контролируем эффективность антитромбоцитарной терапии (АТТ). Наиболее сложной проблемой, по-видимому, является отсутствие корреляции между результатами большинства доступных тестов [8] вследствие использования разных протоколов и индукторов агрегации. Стандартизированного параметра, по которому можно было бы однозначно судить о гиперактивности тромбоцитов и степени ее изменения на фоне АТТ, в настоящее время не существует [9, 10]. Оптическая агрегометрия по-прежнему считается «золотым стандартом» определения функции тромбоцитов и остается наиболее распространенным тестом, в основе которого лежит турбидиметрический метод, разработанный G. Born в 60-х годах XX века [11]. Однако недостатками этого метода являются длительность выполнения теста, необходимость высококвалифицированного персонала, наличие преаналитических и различных процедурных условий, которые могут влиять на результаты анализа [12]. В многочисленных исследованиях установлена доминирующая роль функции тромбоцитов в патогенезе ОКС; кроме того, выявлено, что высокая ОРТ при лечении клопидогрелом является прогностическим фактором основных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда со стентированием [13–15], что подтверждают наши данные (p<0,003). Так, G. Parodi и соавт. установили, что высокая ОРТ, по данным оптической агрегометрии, у пациентов с ОКС, получавших клопидогрел после ЧКВ, была связана с высоким риском развития краткосрочных и долгосрочных ишемических осложнений (ОР 1,49 при 95% ДИ от 1,08 до 2,05; p=0,02) и сердечной смертью (ОР 1,81 при 95% ДИ от 1,18 до 2,76; p=0,006) [15]. Критическое значение ОРТ в указанном исследовании было задано как 70%, в нашем исследовании получено 76%. В исследованиях с использованием оптической агрегометрии с АДФ индуктором в других концентрациях и с низким критическим уровнем ОРТ или другими методами частота высокой ОРТ повышалась, а прогностическая значимость теста снижалась [16–19]. Результаты исследования GRAVITAS, а также других крупных рандомизированных исследований, таких как TRIGGER-PCI, ADAPT-DES, ARCTIC, не выявили преимуществ персонализированного подхода к назначению АТТ пациентам после планового ЧКВ [19–22]. В противоположность им в небольших исследованиях коррекция дозы клопидогрела под контролем ОРТ значительно улучшила клинический результат ЧКВ [23, 24]. Многоцентровое рандомизированное исследование TROPICAL-ACS показало преимущество персонифицированной терапии с применением тестирования функции тромбоцитов [25].

Дисфункция почек у пациентов с ОКС является одним из важных предикторов смерти в госпитальный период и в долгосрочной перспективе [26]. Большое число исследований, как и наше, показало, что уровень креатинина является одним из независимых факторов госпитального прогноза (p=0,003). В модель риска ACEF (2009), утвержденную для оценки краткосрочных неблагоприятных исходов у пациентов после хирургической и чрескожной реваскуляризации миокарда, включены такие переменные, как возраст, креатинин и фракция выброса левого желудочка. При уровне креатинина >2 мг/дл (177 мкмоль/л) наблюдалось увеличение частоты комбинированной конечной точки, включающей

# ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл

*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

СОСТАВ**. Престилол в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно бисопролола фумарат (бис) 5 мг / периндоприла аргинин (пер) 5 мг, бис 5 мг / пер 10 мг, бис 10 мг / пер 5 мг, бис 10 мг / пер 10 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**. Лечение артериальной гипертензии, и/или стабильной ишемической болезни сердца, и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 5 мг один раз в день. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 10 мг один раз в день. Пациенты с нарушениями функции почек: препарат назначается с учетом значений клиренса креатинина (КК). 5 мг + 5 мг: КК≥60 (мл/мин): 1 таблетка; 30<КК<60: ½ таблетки; КК<30: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 5 мг + 10 мг: КК≥60 (мл/мин): ½ таблетки; КК<60: не следует принимать. 10 мг + 5 мг: КК≥60 (мл/мин): 1 таблетка; КК<60: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 10 мг: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты с нарушениями функции печени: коррекция дозы не требуется. Пожилые пациенты: препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек. Дети и подростки: эффективность и безопасность не установлены. Применение не рекомендовано. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**. Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд/мин); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.); коллапс; кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности); тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно; нелеченая феохромоцитома; метаболический ацидоз; ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**. Артериальная гипотензия: пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина, с симптоматической сердечной недостаточностью как с наличием, так и без почечной недостаточности, с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии, прием препарата может быть продолжен после восполнения объема циркулирующей крови и повышения артериального давления. Гиперчувствительность/ангионевротический отек/ангионевротический отек кишечника: немедленно прекратить лечение. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Терапия бета-адреноблокаторами должна быть продолжена. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), может повышаться риск развития ангионевротического отека. Печеночная недостаточность: в редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых развилась желтуха или значимое повышение активности ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское наблюдение. Этнические различия: у пациентов негроидной расы периндоприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления и чаще вызывать ангионевротический отек, чем у представителей других рас. Упорный сухой кашель. Гиперкалиемия: регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, ухудшением функции печени, возрастом старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз) и сопутствующим использованием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли/пищевых добавок, других препаратов, способствующих повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и пищевыми добавками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса и гипотензивными средствами центрального действия: не рекомендуется. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Отмена препарата: следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты, предпочтительно в течение 2 недель. Брадикардия: если во время лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя снижается до 50-55 уд/мин и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата Престилол® должна быть снижена, за счет использования отдельных компонентов с приемлемой дозой бисопролола. Атриовентрикулярная блокада первой степени/митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия/строгая диета/сахарный диабет: применять с осторожностью. Стенокардия Принцметала: бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность эпизодов стенокардии. Почечная недостаточность: ежедневная доза препарата подбирается в зависимости от клиренса креатинина. Контроль концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Трансплантация почки: опыт лечения периндоприла аргинином отсутствует. Сердечная недостаточность у пациентов с: инсулинзависимым сахарным диабетом (1 типа), тяжелыми нарушениями функции почек, тяжелыми нарушениями функции печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца, гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 3 месяца: опыт применения бисопролола отсутствует. Анафилактоидные реакции: наблюдались у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопроточных мембран; при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата редко наблюдалось развитие угрожающих жизни анафилактоидных реакций, которые удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза; у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции, их удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения они могли развиться вновь. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия: с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови. Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивное заболевание дыхательных путей): следует проводить сопутствующее лечение бронходилататорами. Анестезия: если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокатором, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии. Лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. Псориаз: можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Феохромоцитома: бисопролол всегда следует назначать только в комбинации с блокатором альфа-адренорецепторов. Гипертиреоидизм: симптомы могут маскироваться на фоне лечения бисопрололом. Окклюзионные заболевания периферических артерий: может отмечаться ухудшение симптомов, особенно на начальных этапах лечения. Депрессия: рекомендуется прекратить терапию препаратом Престилол® при развитии депрессии. Беременность: лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**. Одновременный прием противопоказан: с алискиреном, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек. Одновременный прием не рекомендован: гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин); антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон); блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и в меньшей степени дилтиазем); алискирен; одновременное лечение ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина; эстрамустин; калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития. Одновременный прием требует особой осторожности: гипогликемические средства (инсулины, пероральные гипогликемические средства); нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥3 г/сутки); гипотензивные и сосудорасширяющие средства; трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/средства для общей анестезии; симпатомиметики; БМКК дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; антиаритмические средства III класса (например, амиодарон); парасимпатомиметики; бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, назначаемые для лечения глаукомы); препараты наперстянки; баклофен; калийнесберегающие диуретики; калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон); рацекадотрил; mTOR-ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). Сочетания лекарственных средств, требующие внимания: мефлохин; ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО типа B); глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин); препараты золота. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**. Противопоказан. ФЕРТИЛЬНОСТЬ**. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ**. У некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением. В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**. Очень часто: брадикардия. Часто: головная боль, головокружение, вертиго, дисгевзия, парестезия, нарушения зрения, шум в ушах, ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальная гипотензия (и симптомы, с ней связанные), ощущение похолодания или онемения конечностей, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, зуд, кожная сыпь, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: эозинофилия, гипогликемия, гипергликемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, нарушения настроения, нарушение сна, депрессия, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, нарушение функции почек, эректильная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферические отеки, гипертермия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падения. Редко: ринит, ночные кошмары, галлюцинации, сниженное слезоотделение, нарушения слуха, цитолитический или холестатический гепатит, реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь), ухудшение течения псориаза, нарушение потенции, повышение концентрации билирубина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации триглицеридов. Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, спутанность сознания, конъюнктивит, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт (возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска), эозинофильная пневмония, панкреатит, мультиформная эритема, алопеция, бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. ПЕРЕДОЗИРОВКА**. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ**. Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета$_1$-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). ФОРМА ВЫПУСКА**. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 29/30 x 1 (флакон + дозатор)/(пачка картонная). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 30 x 1 (флакон + дозатор)/3 x 30 (пачка картонная) (для стационаров).

** Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов

SERVIER

смерть от заболеваний сердца, острого ИМ или инсульта [27, 28]. В нашем исследовании увеличение частоты комбинированной конечной точки наблюдалось при уровне креатинина >2,14 мг/дл (189 мкмоль/л), причем у больных с ОКСпST при более высоком уровне – >2,25 мг/дл (199 мкмоль/л), чем у больных с ОКСбпST – >1,91 мг/дл (169 мкмоль/л; p<0,001). Таким образом, дисфункция почек является одним из независимых факторов риска развития тяжелых ССО у пациентов с ОКС.

В большой когорте пациентов с ОКС были обнаружены статистически значимые и независимые ассоциации между низким уровнем гемоглобина и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами. Среди пациентов с ОКСпST наблюдалось прогрессирующее увеличение сердечно-сосудистой смертности и частоты развития сердечной недостаточности при уровне гемоглобина менее 140 г/л, а у пациентов с ОКСбпST – менее 110 г/л [29]. В обновленную модель ACEF II (2017) дополнительно были включены анемия и экстренное хирургическое вмешательство [30]. В нашем исследовании пациенты с ОКС с низким уровнем гемоглобина также подвергались высокому риску развития ССО (p=0,004), критический уровень гемоглобина составил 114 г/л (с ОКСбпST – менее 107 г/л, с ОКСпST – менее 119 г/л). С учетом изложенного в нашем исследовании также выявлена прогностическая значимость анемии, которая ассоциируется с увеличением неблагоприятных госпитальных исходов у пациентов с ОКС после ЧКВ.

Полиморфизм, способствующий утрате и/или снижению функции фермента, который участвует в образовании активного метаболита клопидогрела, обозначается CYP2C19*2. Генотип, кодирующий образование фермента с отсутствующей функцией, является гомозиготой CYP2C19*2 (*2/*2) [7]. У пациентов – носителей генетического варианта с потерей функции фермента CYP2C19 при лечении клопидогрелом риск тромбоза стента в 3–6 раз выше, чем у пациентов с нормальным генотипом [31]. В исследуемой группе пациентов установлено, что частота носительства CYP2C19*2 (гетерозиготное и гомозиготное) в группах без ССО и с неблагоприятным исходом имела статистически незначимое различие (p=0,325), а также отсутствие влияния на госпитальные ССО после ЧКВ (p=0,2). Однако выявлено статистически значимое влияние гомозиготного носительства CYP2C19*2 (G681A) (A/A) на развитие тромбоза стента (p=0,028). По данным других исследований, влияние полиморфизма CYP2C19 на клинические исходы у пациентов, получавших клопидогрел, варьирует среди жителей Запада и азиатов [32].

## Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что значение индуцированной АДФ остаточной реактивности тромбоцитов, уровень креатинина и гемоглобина являются независимым предикторами неблагоприятного госпитального прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием. Тестирование функции тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом наряду с общеклиническими исследованиями на раннем госпитальном этапе позволило выявить лиц, относящихся к группе высокого риска. Гомозиготное носительство CYP2C19*2 (G681A) (A/A) у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов является независимым предиктором развития тромбоза стента.

Ограничением нашего исследования является небольшой размер выборки, в связи с чем не учитывалась расовая принадлежность.

***Благодарность.***
*Авторы выражают благодарность Armen Yuri Gasparyan (Dudley, United Kingdom) за ценные советы, коллективу кардиохирургического отделения и лаборатории МЦ ГМУ г. Семей за их поддержку на протяжении всего исследования.*

***Конфликт интересов.***
*Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.*

**Information about the author:**
**Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan**
Mansurova Jamilya A. – doctoral student PhD, MD.
E-mail: mansurova_dzhami@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bubnova M.G., Aronov D.M. Myocardial revascularization for stable coronary heart disease: indications, rehabilitation, and drug therapy according to the current recommendations. Cardiosomatika 2011;2:35–42. Russian (Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Реваскуляризация миокарда при стабильной коронарной болезни сердца: показания, реабилитация и лекарственная терапия согласно современным рекомендациям. Кардиосоматика 2011;2:35–42).

2. McManus D. D., Gore J., Yarzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124 (1):40–47.
3. 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 (8):943–957.
4. Pedersen F., Butrymovich V., Kelbæk H. et al. Short- and long-term cause of death in patients treated with primary PCI for STEMI. J Am Coll Cardiol 2014;64 (20):2101–2108.
5. Roffi M., Patrono C., Collet J-P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37 (3):267–315.
6. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. Ration Pharmacother Cardiol 2015;11 (1):85–91. Russian (Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11 (1):85–91).
7. Scott S.A., Sangkuhl K., Stein C.M. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 Update. Clin Pharmacol Ther 2013;94 (3):317–323.
8. Gasparyan A.Y. Aspirin and clopidogrel resistance: methodological challenges and opportunities. Vasc Health Risk Manag 2010;6:109–112.
9. Bondarenko I.Z., Shirshina I.A., Shestakova M.V. et al. Modern aggregometry in assessing the effectiveness of double antithrombotic therapy in patients with diabetes mellitus who underwent endovascular treatment. Endocrinology 2012;2:47–53. Russian (Бондаренко И.З., Ширшина А.И., Шестакова М.В. и др. Современная агрегометрия в оценке эффективности двойной антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом, перенесших эндоваскулярное лечение. Эндокринология 2012;2:47–53).
10. Gorog D.A., Fuster V. Platelet function tests in clinical cardiology: unfulfilled expectations. J Am Coll Cardiol 2013;61 (21):2115–2129.
11. Hvas A-M., Favaloro E.J. Platelet function analyzed by light transmission aggregometry. Methods in molecular biology 2017;1646:321–331.
12. Paniccia R., Priora R., Liotta A.A., Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. Vasc Health Risk Manag 2015;11:133–148.
13. Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and laboratory predictors of major adverse cardiac events in patients with ischemic heart disease following elective percutaneous coronary intervention. Ration Pharmacother Cardiol 2016;12 (5):528–535. Russian (Голухова Е.З., Григорян М.В., Рябинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных кардиальных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12 (5):528–535).
14. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. Thromb Haemost 2007;97 (2):282–287.
15. Parodi G., Marcucci R., Valenti R. et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term cardiovascular events among patients with acute coronary syndromes undergoing PCI. JAMA 2011;306 (11):1215.
16. 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 (8):754.
17. Price M.J., Endemann S., Gollapudi R.R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J 2008;29 (8):992–1000.
18. Marcucci R., Gori A.M., Paniccia R. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. Circulation 2009;119 (2):237–242.
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. JAMA 2011;305 (11):1097.
20. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2012;59 (24):2159–2164.
21. Redfors B., Ben-Yehuda O., Lin S-H. et al. Quantifying ischemic risk after percutaneous coronary intervention attributable to high platelet reactivity on clopidogrel (from the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents study). Am J Cardiol 2017;120 (6):917–923.
22. Montalescot G., Range G., Silvain J. et al. High on-treatment platelet reactivity as a risk factor for secondary prevention after coronary stent revascularization: a landmark analysis of the ARCTIC study. Circulation 2014;129 (21):2136–2143.
23. 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. J Am Coll Cardiol 2008;51 (14):1404–1411.
24. 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.
25. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. Lancet 2017;390 (10104):1747–1757.
26. Zhao L., Wang L., Zhang Y. Elevated admission serum creatinine predicts poor myocardial blood flow and one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. J Invasive Cardiol 2009;21 (10):493–498.
27. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2014;35 (37):2541–2619.
28. Ranucci M., Castelvecchio S., Menicanti L. et al. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. Circulation 2009;119 (24):3053–3061.
29. Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P. et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111 (16):2042–2049.
30. Ranucci M., Pistuddi V., Scolletta S. et al. The ACEF II Risk Score for cardiac surgery: updated but still parsimonious. Eur Heart J 2018;39 (23):2183–2189.
31. Wei Y-Q., Wang D-G., Yang H., Cao H. Cytochrome P450 CYP 2C19*2 associated with adverse 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. PLoS One 2015;10 (7):1–8.
32. Niu X., Mao L., Huang Y. et al. CYP2C19 polymorphism and clinical outcomes among patients of different races treated with clopidogrel: A systematic review and meta-analysis. J Huazhong Univ Sci Technol 2015;35 (2):147–156.


Поступила 25.01.18 (Received 25.01.18)