

ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ ИЛИ РЕЦЕПТОРОВ АДЕНОЗИНДИФОСФАТА

А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур*, Е.А. Золозова, Е.В. Саятина,
В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова

Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата

А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур*, Е.А. Золозова, Е.В. Саятина, В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова
Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Цель. Сравнить влияния ацетилсалициловой кислоты (АСК) и двух препаратов клопидогрела на остаточную агрегационную реактивность тромбоцитов (ОАРТ).

Материал и методы. В перекрестное исследование были включены 40 больных в возрасте до 70 лет, у которых имелась хроническая ишемическая болезнь сердца. Методы обследования включали опрос на наличие стенокардии, измерение артериального давления (АД), регистрацию ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ и АД, определение содержания в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз и креатинина, определение общего анализа крови, включая количество тромбоцитов и уровень гемоглобина. Также определяли агрегацию тромбоцитов с помощью световой агрегометрии в начале исследования, через одну нед лечения АСК, а затем по окончании каждого 3-недельного периода лечения препаратами клопидогрела.

Результаты. На монотерапии АСК ОАРТ составила $56,4 \pm 0,3\%$. Результаты сравнения эффективности оригинального клопидогрела и его дженерика продемонстрировали отсутствие значимых различий в их влиянии на ОАРТ. Терапия препаратами клопидогрела приводила к значимо меньшему уровню ОАРТ ($42,2 \pm 0,2\%$), чем монотерапия АСК ($p=0,0003$). Анализ данных с учетом предложенного критерия высокой ОАРТ (более 46%) на терапии показал, что количество таких больных, принимавших кишечнорастворимую форму АСК, составило 70%, а на терапии препаратами из группы клопидогрела — 30%.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что у значительного числа больных на монотерапии дезагрегантами не достигается целевой уровень (<46%) снижения ОАРТ, что может служить обоснованием для назначения им комбинированной терапии.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, остаточная реактивность, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

РФК 2012;8(2):168–172

Residual platelet reactivity during therapy with inhibitors of cyclooxygenase or adenosine diphosphate receptors

А.А. Lomonosova, N.A. Mazur*, E.A. Zolozova, E.V. Sayutina, V.V. Chigineva, N.V. Shestakova
Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

Aim. To compare effects of acetylsalicylic acid (ASA) and two clopidogrel drugs on residual platelet aggregative reactivity (RPAR).

Material and methods. Patients ($n=40$) with ischemic heart disease aged under 70 years were involved into the crossover study. Clinical examination included questionnaire survey, blood pressure (BP) measurement, ECG registration, 24-hour ECG and BP monitoring, determination of blood levels of total cholesterol, high density lipoproteins, triglycerides, transaminases, and creatinine, complete blood cell count, including platelets number and hemoglobin level. Besides evaluation of the platelet aggregation by optical aggregometry was performed initially, after one week ASA treatment and after every next 3 week clopidogrel treatment period.

Results. RPAR during ASA monotherapy was $56,4 \pm 0,3\%$. There were no significant differences in effects of original and generic clopidogrel on RPAR. Clopidogrel therapy reduced RPAR more significantly ($42,2 \pm 0,2\%$) than ASA monotherapy did ($p=0,0003$). Authors proposed definition for high level of RPAR during therapy - it is platelet aggregation more than 46%. Data analysis taking into account this criterion showed that a number of patients with high RPAR was 70 and 30% among patients treated with enterosoluble ASA and clopidogrel, respectively.

Conclusion. Study results show that a significant number of patients receiving antiplatelet monotherapy does not achieve the target level of RPAR (<46%). These results may be a rationale for combined therapy in patients of this type.

Key words: platelet aggregation, residual reactivity, ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):168–172

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mazur@land.ru

Введение

В настоящее время доказательства пользы дезагрегантов в профилактике и лечении артериального тромбоза неоспоримы. Их применение приводит к снижению риска развития заболеваний, связанных с тромбообразованием, или к улучшению прогноза у больных с уже развившимся тромбозом. Наиболее доказана польза препаратов из двух групп — ингибиторов циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота — АСК) и ингибиторы АДФ рецепторов (клопидогрел, прасугрел

и другие новые их производные). Третья группа — ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — получила доказательства пользы только у отдельной группы больных. В частности, в рекомендациях, принятых в США (2011), у больных среднего и высокого риска, которым планируется проведение инвазивного вмешательства, кроме АСК перед его проведением или во время вмешательства вторым дезагрегантом может быть клопидогрел в нагрузочной дозе, или внутривенно — ингибитор рецепторов GP IIb/IIIa — иптитифибатид или тирофибан (класс Ia).

Доказательства пользы дезагрегантов основаны на учете частоты возникновения конечных точек, включающих величину риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Вместе с тем остается неясным, с какой степенью подавления агрегационных свойств тромбоцитов в результате терапии связаны положительные изменения в частоте возникновения конечных точек. Основываясь на ретроспективном анализе данных, в по-

Сведения об авторах:

Ломоносова Анастасия Александровна — аспирант кафедры кардиологии РМАПО

Мазур Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Золозова Елена Александровна — к.м.н., доцент той же кафедры

Саятина Елена Витальевна — к.м.н., ассистент той же кафедры.

Чигинева Виктория Васильевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Шестакова Наталия Васильевна — к.м.н., доцент той же кафедры

следних работах указывается на важность учета величины остаточной реактивности тромбоцитов при оценке эффективности дезагрегантов.

Целью данного исследования было определение величины остаточной агрегационной реактивности тромбоцитов и сравнение влияния на нее АСК и двух препаратов клопидогрела.

Материал и методы исследования.

В исследование включались пациенты в возрасте до 70 лет, у которых имела хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), без артериальной гипертонии или при достаточном уровне контроля повышенного артериального давления (в соответствии с принятыми Рекомендациями) и при соблюдении следующих условий:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании и выполнение его требований;
- отсутствие противопоказаний для приема антиагрегантов;
- согласие не курить, как минимум, в день сдачи крови на анализы.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия; пароксизмальная или постоянная тахикардия; фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; инсульт в анамнезе (геморрагический или неизвестной этиологии); синкопальные состояния; язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки (в т.ч. в анамнезе), хронический гастрит с частыми обострениями, рефлюкс-эзофагит; наличие геморрагических состояний в анамнезе; непереносимость АСК; бронхиальная астма; содержание тромбоцитов $<100 \times 10^{12}/л$ или $>450 \times 10^{12}/л$, гематокрит $<25\%$ или гемоглобин $<100 г/л$; креатинин сыворотки крови $>120 мкмоль/л$; активность сывороточных трансаминаз выше верхней границы нормы в 3 раза; психические заболевания; цирроз печени; портальная гипертония; варикозное расширение вен пищевода; прием нестероидных противовоспалительных средств или антикоагулянтов.

Всем пациентам исходно и в конце наблюдения проводилось определение содержания в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз, креатинина, общий анализ крови, включая тромбоциты, гемоглобин. Определение агрегации тромбоцитов при помощи световой агрегометрии и лазерного агрегометра «Биола» проводилось в лаборатории клеточной адгезии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (д.б.н. Л.И. Бурячковская) в условиях слепого выполнения исследования на каждом этапе наблюдения. В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л.

Также всем пациентам проводился опрос на наличие стенокардии, измерение АД на доминантной руке в положении сидя трехкратно, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ и АД.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом РМАПО. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность АСК (Тромбо АСС; Ланнахер, Австрия; 100 мг в сутки) и клопидогрела (Плагрил, Д-р Редди'с; 75 мг в сутки), а также препаратов клопидогрела Плавикс (Санofi-Авентис; 75 мг в сутки) и Плагрил (Д-р Редди'с; 75 мг в сутки). Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно, спустя не менее 7 дней приема ацетилсалициловой кислоты. Перевод больных после 3-х недельной терапии одним из исследуемых препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». После завершения каждого 3-х недельного этапа исследования определяли агрегацию тромбоцитов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (StatSoft Inc.). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 40 больных хронической ИБС (18 мужчин и 22 женщины; средний возраст $62,6 \pm 0,94$ лет), из которых исходно 3 (7,5%) пациента не принимали антиагреганты, а остальные получали препараты АСК (Кардиомагнил, Тромбо АСС). Терапия, назначенная врачами поликлиник, включала также бета-адреноблокаторы (80%), антагонисты кальция (32,5%) и статины (60%). Несмотря на проводившееся лечение, приступы стенокардии возникали на нагрузке у всех больных (в среднем 0,95 приступа в нед). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 22%, артериальную гипертензию — 80% пациентов. Гиперхолестеринемия ($>5,0 ммоль/л$) на фоне приема статинов была установлена у 37,5%, нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа) — у 20% пациентов. Исходно эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторировании ЭКГ были зарегистрированы у 65% пациентов.

Коррекция терапии с помощью бисопролола, амлодипина и лизиноприла обеспечила уменьшение количества приступов стенокардии в нед (в среднем с 0,95 до 0,3). Эффективность терапии подтверждена с помощью мониторирования ЭКГ по Холтеру, во время которого было отмечено уменьшение количества депрессий сегмента ST в течение суток. Суммарное ко-

личество эпизодов ишемии миокарда снизилось в 3 раза ($p=0,04$).

По данным офисного измерения АД проводившаяся терапия обеспечила достоверное снижение как систолического так и диастолического АД ($p=0,01$). Эффективность антигипертензивной терапии контролировали также с помощью суточного мониторинга АД. Среднесуточное давление на терапии сохранялось на целевом уровне (систолическое — $125 \pm 0,3$ мм рт. ст., диастолическое — 75 ± 1 мм рт. ст.), что крайне важно для больных, получающих дезагреганты.

Больным в контрольном периоде с интервалом в 1 нед повторно на терапии кишечнорастворимой формой АСК были определены показатели агрегации тромбоцитов, которые значимо не отличались от таковых при включении больных в исследование ($58,2 \pm 0,2\%$ и $52,4 \pm 0,2\%$ соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует о высокой воспроизводимости и надежности результатов, получаемых с помощью метода световой агрегометрии.

Результаты сравнения эффективности оригинального клопидогрела ($n=20$) и препарата Плагрил ($n=20$) продемонстрировали отсутствие достоверных различий в их влиянии на агрегацию тромбоцитов (табл.). Остаточная агрегационная реактивность тромбоцитов составила при приеме дженерика $44,8 \pm 0,2\%$, а на оригинальном препарате — $40,7 \pm 0,18\%$ ($p > 0,05$). В связи с отсутствием значимых различий во влиянии на агрегацию тромбоцитов указанных двух препаратов, в дальнейшем анализе полученные данные рассматривались совместно.

На монотерапии АСК (37 больных) остаточная агрегационная реактивность тромбоцитов составила в среднем $56,4 \pm 0,3\%$. На терапии препаратами клопидогрела ($n=40$) показатели агрегации тромбоцитов были достоверно меньше (в среднем $42,2 \pm 0,2\%$; $p=0,0003$).

В нашем исследовании при оценке агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных на терапии АСК или клопидогрелом остаточная реактивность тромбоцитов колебалась от $31,5\%$ до $83,3\%$ и от $10,8\%$ до $82,3\%$, соответственно. Анализ данных с учетом предложенного критерия определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов (более 46%) на терапии показал, что количество таких больных, принимавших кишечнорастворимую форму АСК, составило 70% , а на терапии

клопидогрелом — 30% . Полученные данные указывают на то, что у значительного числа больных на монотерапии дезагрегантами не достигается целевой уровень ($<46\%$) снижения агрегационной активности тромбоцитов, что может служить обоснованием для оценки у них эффективности комбинированной терапии.

В течение 16 нед наблюдения не зарегистрировано никаких неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, а также эпизодов кровоточивости. Побочные эффекты в виде кожного зуда во время приема плагрила были отмечены у 2 больных (5%), что не повлияло на дальнейшее участие этих больных в исследовании.

Обсуждение

Польза терапии дезагрегантами больных ИБС (хронические и острые её формы) была установлена на основании отдаленных результатов наблюдения (снижение риска летальных исходов, риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта). Но такие благоприятные результаты регистрируются у меньшей части пациентов (примерно у каждого третьего), а у большинства, несмотря на прием дезагрегантов, отмечаются перечисленные конечные точки. Такой взгляд на эффективность дезагрегантной терапии позволил сформулировать ряд новых вопросов, на которые в последние годы пытаются получить ответы в новых исследованиях. В частности, обсуждаются вопросы резистентности больных к такой терапии, а также критерии её выявления не по отдаленным конечным точкам, а во время терапии с помощью различных методов, оценивающих агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, актуальной стала проблема информативности различных лабораторных методов оценки агрегационной активности тромбоцитов, а также проблема определения критериев, по которым можно судить о наличии эффекта, ассоциирующегося с положительными отдаленными результатами терапии.

Использование в нашем исследовании метода световой агрегометрии с помощью лазерного агрегометра «Биола» обеспечило высокую воспроизводимость результатов исследования. Различия результатов агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных, определявшихся дважды с интервалом в 1 нед в условиях слепого метода, составили лишь 6% (52% и 58% ; $p > 0,05$). Эти результаты позволяют дать объективную сравнительную оценку влияния на агрегацию тромбоцитов двух

Таблица. Величины остаточной реактивности тромбоцитов и количество больных с достигнутым целевым уровнем ее уменьшения

Параметр	АСК	Дженерический клопидогрел (Плагрил)	Оригинальный клопидогрел
Остаточная реактивность тромбоцитов, %	$56,4 \pm 0,3$	$44,8 \pm 0,2$	$40,7 \pm 0,2$
Пациенты с достигнутым целевым уровнем ОР, %	30	70	65

ОР — остаточная реактивность, АСК — ацетилсалициловая кислота

препаратов из основных групп (аспирина и клопидогрела) и нового дженерика последнего — плагирила.

Сравнение дезагрегационного действия оригинального клопидогрела и препарата Плагрил продемонстрировало отсутствие сколь либо значимых различий в их эффективности. Во время их приема показатели агрегации тромбоцитов в среднем составили 44,8% и 40,7%, что позволило при последующем анализе данных исследования объединить результаты и оценить их совместно.

В отличие от многих, в нашем исследовании влияние на агрегацию оценивалось с помощью перекрестного метода у одних и тех же больных, что значительно уменьшает влияние индивидуальной чувствительности к действию препаратов на точность результатов. Из полученных данных следует, что дезагрегационная эффективность клопидогрела значимо выше, чем у аспирина. Вероятно, этим и объясняются результаты, полученные в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), в котором было зарегистрировано более значительное снижение летальности у больных с различными заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, на терапии плавиксом по сравнению с аспирином [1].

В настоящее время активно обсуждается роль резидуальной (остаточной) или высокой агрегационной активности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Большинство работ посвящено её роли в развитии тромбоза стента. Одним из первых было исследование Hochholzer с соавт. [2], в котором было установлено, что у больных с величиной агрегации выше медианы было достоверно больше случаев больших кардиальных событий. В другом исследовании у 174 больных острым инфарктом миокарда с помощью световой агрегометрии изучили реактивность тромбоцитов после 72 ч приема АСК [3] и определили наличие эффекта у 68%, у остальных эффект был недостаточным. Спустя 6 мес оценили большие коронарные события (смерть, рецидив острого коронарного синдрома и/или инсульт). В группе с недостаточным эффектом (индуктором агрегации была арахидоновая кислота) было достоверно больше лиц старшего возраста, больных артериальной гипертензией, с гиперлипидемией и имевших в анамнезе ишемические события. Частота больших коронарных событий была значимо выше (14,3% и 2,5% соответственно; $p < 0,01$) в группе с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов ($45 \pm 30\%$) при сравнении с группой с более низкой их реактивностью ($32 \pm 24\%$; $p = 0,003$). Но эта разница оказалась недостоверной при анализе с учетом факторов, влиявших на агрегацию. Такая же закономерность установлена при использовании АДФ в качестве индуктора агрегации тромбоцитов.

Для оценки взаимосвязи между остаточной реактивностью тромбоцитов и конечными точками на-

блюдения на терапии клопидогрелом в ряде исследований использовалась методика VerifyNow P2Y12. В частности, в исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety Trial; $n = 2800$) было установлено, что показатель остаточной реактивности < 208 ед., определенный в сроки от 12 до 24 ч после чрескожного вмешательства на коронарных артериях, ассоциируется с уменьшением риска возникновения коронарных событий в отдаленные сроки наблюдения (до 6 мес), в т. ч. и после исключения влияния на них других значимых факторов [4].

При мета-анализе результатов 6 исследований, включивших 3059 больных [5], установлено, что остаточная агрегационная активность тромбоцитов, определявшаяся с помощью метода VerifyNow P2Y12 ≥ 230 ед, ассоциировалась с более высокой частотой возникновения комбинированной конечной точки [отношение рисков (ОР) 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,73; $p < 0,0001$], включая и отдельно взятые случаи смерти (ОР 1,66; 95% ДИ 1,04–2,68; $p = 0,04$), инфаркта миокарда (ОР: 2,04; 95% ДИ 1,51–2,76; $p < 0,001$) и тромбоза стента (ОР 3,11; 95% ДИ 1,50–6,46; $p = 0,001$). Используя комбинированный ROC (combined receiver operator curve) анализ, были определены отрезные точки ($> 46\%$ агрегации на 5 мкмоль АДФ и $> 59\%$ для 20 мкмоль АДФ), которые ассоциировались с высоким риском ишемических событий (58% и 54%, соответственно в зависимости от дозы АДФ). Многофакторный Cox-регрессионный анализ [6] подтвердил наличие достоверной связи между ишемическими событиями и указанными показателями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$).

В 2010 г. были опубликованы согласованные критерии определения высокой реактивности тромбоцитов на дезагрегационной терапии [7]. В частности, при использовании 5 мкмоль АДФ в качестве индуктора при световой агрегометрии, величина максимальной резидуальной (остаточной) агрегации более 46% рекомендована в качестве критерия наличия. Количество таких больных на терапии клопидогрелом составляет, по данным некоторых авторов, около 20% [7, 8]. В отдельных взятых исследованиях, критерии определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов достаточно близки (43–50%), колебания составляют менее 10%. Вместе с тем предсказательная роль величины остаточной реактивности на терапии в отношении ближайшего и отдаленного прогноза, как демонстрируют результаты некоторых исследований, неодинакова [9–11]. В частности, в исследовании D. Sibbling с соавт. [10] и T. Geisler с соавт. [11], в которых агрегация тромбоцитов оценивалась с помощью не одинаковых методов (оценка активных метаболитов клопидогрела или определение активности тромбоцитов с помо-

щью световой агрегометрии), было показано наличие связи высокой реактивности тромбоцитов с развитием тромбоза стента в сроки до 30 дней, а в более отдаленное время ассоциация была очень слабой или отсутствовала. Однако в исследовании N.J. Breet с соавт. [9] и в двух других [2, 11] полученные данные продемонстрировали (вне зависимости от сроков после имплантации стентов) достоверное влияние остаточной реактивности тромбоцитов на риск последующего возникновения нарушения коронарного кровообращения.

Длительная терапия дезагрегантами также ассоциируется с большой частотой (до 60%) возникновения небольших кровотечений, как правило, не вызывающих нарушений гемодинамики и не требующих трансфузионной терапии [12, 13]. В большинстве случаев небольшие кровотечения рецидивируют и имеют тесную взаимосвязь с величиной остаточной агрегационной активности тромбоцитов. Вместе с тем большие кровотечения, вызывающие снижение содержания гемоглобина на 5 мг%, не имеют четкой связи с величиной остаточной реактивности тромбоцитов, что указывает на более сложный механизм их возникновения. Вероятно, что терапия дезагрегантами, выступая в качестве их триггера, приводит к проявлению латентных генетических или других, пока не установленных, нарушений гемостаза. Их выявление является задачей для дальнейших исследований. Таким образом, осуществляя мониторинг агрегации тромбоцитов во время терапии с помощью современных методов, можно прогнозировать вероятность развития лишь малых кровотечений. Их наличие предполагает обеспечение индивидуального подхода в решении вопроса дальнейшей терапии с учетом того, что полная

отмена препарата (препаратов) спустя 2 нед после прекращения терапии будет приводить к достоверному и значительному увеличению риска тромбоза коронарных, мозговых или других артерий. Поэтому, например, появление кровоточивости при чистке зубов или во время бритья не является свидетельством вреда терапии дезагрегантами.

Длительная терапия дезагрегантами, проводимая сегодня одинаковыми у всех больных дозами препаратов, сочетается с большой вариабельностью степени торможения агрегационной функции тромбоцитов. В нашем исследовании при оценке агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных на терапии аспирином или клопидогрелом остаточная реактивность тромбоцитов колебалась от 31,5% до 83,3% и от 10,8% до 82,3%, соответственно. Но, как следует из рекомендаций [7], агрегационная способность тромбоцитов на терапии, превышающая 46%, наблюдалась у наших больных при приеме АСК почти у 70%, а клопидогрела — у трети больных. Эти данные могут быть основанием для оценки действия двойной дезагрегантной терапии в группе с повышенной реактивностью тромбоцитов.

Заключение

Представленные данные позволяют предполагать, что обеспечение целевого уровня снижения реактивности тромбоцитов может позволить индивидуализировать терапию дезагрегантами.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348(9038):1329–1339.
2. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742–1750.
3. Beigel R., Hod H., Fefer P., Asher E. et al. En of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107 (3), 339–342.
4. Price M. J., Angiolillo D. J., Teirstein P. S. et al. A Time-Dependent Analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y₁₂ Assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) Trial. *Circulation* 2011;124(10):1132–7.
5. Brar S.S., Ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19):1945–1954.
6. Gurbel P.A., Antonino M.J., Bliden K.P. et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008; 19 (8): 595–604.
7. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–933.
8. Sibbing D., Braun S., Morath T. et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 849–56.
9. 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. *J Am Med Assoc* 2010; 303: 754–62.
10. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 151–59.
11. Geisler T., Zorn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010; 31: 59–66.
12. Price M.J., Endemann S., Collapudi 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: 992–1000.
13. Serebruany V., Rao S.Y., Silva M.A. et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events assessment by different. *Eur Heart J* 2010; 3: 227–35.

Поступила: 06.04.2012

Принята в печать: 12.04.2012