

- progenitors from different regions of fetal rat brain in vitro: 3-dimensional spheroid versus 2-dimensional monolayer culture // *Cells, tissues, organs*. 2012. Vol. 196. P. 48–55.
10. *Moreno J. A., Ortega-Gomez A., Delbosc S.* et al. In vitro and in vivo evidence for the role of elastase shedding of CD163 in human atherothrombosis // *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 33, № 2. P. 252–263.
 11. *Ni C. W., Qiu H., Rezvan A.* et al. Discovery of novel mechanosensitive genes in vivo using mouse carotid artery endothelium exposed to disturbed flow // *Blood*. 2010. Vol. 116. P. e66–73.
 12. *Poppert S., Schlaupitz K., Marre R.* et al. Chlamydia pneumoniae in an ex vivo human artery culture model // *Atherosclerosis*. 2006. Vol. 187. P. 50–56.
 13. *Proudfoot D., Shanahan C.* Human vascular smooth muscle cell culture // *Methods Molecular Biol*. 2012. Vol. 806. P. 251–263.
 14. *Rohr S.* Cardiac fibroblasts in cell culture systems: myofibroblasts all along? // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2011. Vol. 57. P. 389–399.
 15. *Sukovich D. A., Kauser K., Shirley F. D.* et al. Expression of interleukin-6 in atherosclerotic lesions of male ApoE-knockout mice: inhibition by 17beta-estradiol // *Arterioscler. Thrombos. Vasc. Biol*. 1998. Vol. 18. P. 1498–1505.
 16. *Voisard R., Krugers T., Reinhardt B.* et al. HCMV-infection in a human arterial organ culture model: effects on cell proliferation and neointimal hyperplasia // *BMC Microbiol*. 2007. Vol. 7. P. 68–74.
 17. *Voisard R., von Eicken J., Baur R.* et al. A human arterial organ culture model of postangioplasty restenosis: results up to 56 days after ballooning // *Atherosclerosis*. 1999. Vol. 144. P. 123–134.
 18. *Wang B. Y., Ho H. K., Lin P. S.* et al. Regression of atherosclerosis: role of nitric oxide and apoptosis // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 1236–1241.

Поступила 20.06.2012

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИИ

© И. И. ВОРОБЬЕВА, 2012

УДК 616.126-089.168+611-018.54

Современные методы оценки функции тромбоцитов и их клиническое значение у больных с острым коронарным синдромом

*И. И. Воробьева**

Кафедра кардиологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета

Антиагрегантная терапия является ключевым моментом в лечении острого коронарного синдрома. Несмотря на доказанную клиническую эффективность двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом, все больший интерес представляет определение индивидуальной чувствительности к антиагрегантам. Резистентность к действию аспирина и клопидогрела ассоциирована с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий у больных, страдающих ишемической болезнью сердца. В настоящее время существует большое количество различных лабораторных методов определения функции

* E-mail: innastud@mail.ru

тромбоцитов и, соответственно, чувствительности к действию антиагрегантных препаратов. В настоящей статье представлены основные методы определения агрегации тромбоцитов с их преимуществами, недостатками и клиническим применением.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, функция тромбоцитов, острый коронарный синдром, агрегометрия, аспирин, клопидогрел.

Antiplatelet therapy is the cornerstone in the management of acute coronary syndromes. Despite the proven clinical benefits associated with dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel, there is a growing interest on evaluation of individual response to these drugs. Aspirin and clopidogrel resistance is associated with high risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. At the present time, there are many different laboratory methods for evaluating platelet response to antiplatelet drugs. The present review outlines the most commonly available platelet function tests, describing their clinical implication, advantages and limitations.

Key words: antiplatelet therapy, platelet function, acute coronary syndrome, aggregometry, aspirin, clopidogrel.

Двойная антиагрегантная терапия аспирином и клопидогрелом значительно снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий и улучшает прогноз больных острым коронарным синдромом и пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [27, 32]. Однако у некоторых пациентов на фоне двойной антиагрегантной терапии повторно возникают ишемические события, что может быть обусловлено недостаточной чувствительностью пациентов к действию аспирина и/или клопидогрела [43]. Индивидуальная чувствительность к действию антитромбоцитарных препаратов колеблется в широких пределах: по данным разных авторов, от 4 до 45% пациентов резистентны к действию аспирина и клопидогрела [6, 30]. Одной из причин неэффективности антитромбоцитарных препаратов может быть их недостаточное подавляющее действие на специфические клеточные белки: циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) в случае аспирина и АДФ-рецептор P2Y₁₂ для клопидогрела. В ряде работ было показано, что определенная лабораторными методами резистентность к действию антитромбоцитарных препаратов ассоциирована с неблагоприятным клиническим прогнозом [6, 9, 30, 35]. В частности, согласно результатам нашей работы, у пациентов с высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной 10 мкМ АДФ (лазерный анализатор агрегации тромбоцитов «БИОЛА»), и высокой резидуальной реакцией на АДФ по данным тромбоэластографии (тест platelet mapping) чаще возникал повтор-

ный инфаркт миокарда за период наблюдения от 1 до 22 мес ($p=0,014$ и $0,006$ соответственно) [1]. Прогностическая значимость результатов лабораторных методов оценки функции тромбоцитов важна не столько для определения отдаленных рисков больных, сколько для возможности коррекции терапии в остром периоде [14, 30]. Наиболее распространенными вариантами коррекции антиагрегантной терапии у пациентов с сохраняющимися высокими показателями агрегации тромбоцитов являются: увеличение дозы препарата (например, клопидогрела), замена клопидогрела на новые ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (prasugrel, ticagrelor), а в наиболее тяжелых случаях – добавление к терапии ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [14]. Однако проблема индивидуального подбора антиагрегантной терапии в настоящее время находится на стадии клинических исследований. Основным препятствием к широкому внедрению такого подхода является наличие множества методов определения функции тромбоцитов при часто встречающемся несоответствии их результатов друг другу. Вариабельность результатов может быть обусловлена не только различием методики тестов, но и клинической разнородностью групп пациентов, разными режимами антитромботической терапии, неодинаковым определением порогового значения метода для выявления чувствительности к препарату, различием техники выполнения тестов разными исследователями [14].

В настоящей статье представлены основные методы определения агрегации тромбоцитов с их преимуществами, недостатками и клиническим применением.

Лабораторные методы определения функции тромбоцитов

В настоящее время используется множество тестов для определения функции тромбоцитов. Среди них есть как технически сложные (турбидиметрический метод, проточная цитометрия), так и простые «прикроватные» методы.

Для лабораторного определения действия аспирина наиболее распространенными являются следующие тесты [14, 28].

1. Определение уровня тромбоксана A_2 посредством измерения уровня его стабильных метаболитов:

1) определение тромбоксана B_2 в сыворотке или плазме крови;

2) определение 11-дегидротромбоксана B_2 в моче.

2. Исследование тромбоксанзависимой функции тромбоцитов:

1) оптическая агрегометрия;

2) импедансная агрегометрия с арахидоновой кислотой;

3) verifynow с арахидоновой кислотой (тест на аспирин);

4) тромбоэластография (тест platelet mapping с арахидоновой кислотой);

5) полуавтоматическая агрегометрия в условиях высокого напряжения сдвига – анализатор функции тромбоцитов PFA-100.

3. Адгезия под действием напряжения сдвига «IMPACT cone and plate(let) analyzer».

4. Изменения на поверхности тромбоцита, связанные с его активацией арахидоновой кислотой: Р-селектин, активированные гликопротеиновые рецепторы Пв/IIIa, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой (проточная цитометрия).

Для определения функции тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом используются следующие методы [14].

1. Оценка сигнального пути P2Y₁₂-рецепторов:

1) анализ стимулируемого вазодилатором фосфорилирования фосфобелков (vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation).

2. Определение функции тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ:

1) оптическая агрегометрия;

2) импедансная агрегометрия с АДФ;

3) verifynow с АДФ (P2Y₁₂-тест);

4) тромбоэластография (тест platelet mapping с АДФ);

5) адгезия под действием напряжения сдвига «IMPACT cone and plate(let) analyzer»;

6) изменения на поверхности тромбоцита, связанные с его активацией АДФ: Р-селектин, активированные гликопротеиновые рецепторы Пв/IIIa, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в ответ на стимуляцию АДФ (проточная цитометрия).

Тромбоксан В2 сыворотки или плазмы крови

Тромбоксан В2 является стабильным метаболитом тромбоксана A_2 , высвобождающегося из тромбоцитов при их активации [21]. Поскольку уровень тромбоксана В2 напрямую зависит от активности мишени аспирина ЦОГ-1, то он может служить оценкой действия аспирина. Однако данный показатель не является прямым маркером собственно агрегации тромбоцитов. Кроме того, данный метод достаточно трудоемкий и малодоступный.

11-дегидротромбоксан В2 в моче

Ранее было показано, что после инфузии тромбоксана В₂ в моче выявляется большое количество 11-дегидротромбоксана В₂. Считается, что данный показатель лучше всего отражает результат эндогенного синтеза тромбоксана A_2 [16]. Этот метаболит более устойчив по сравнению с тромбоксаном В₂ в циркулирующей крови, и на данный показатель не влияют по-

грешности процедуры забора крови. Однако этот метод нельзя назвать специфичным, поскольку концентрация 11-дегидротромбоксана В₂ в моче зависит от функции почек, а также от вклада других, нетромбоцитарных источников тромбоксана [28].

Оптическая агрегометрия

«Золотым стандартом» для оценки антитромботического действия аспирина остается наиболее распространенный тест для исследования функции тромбоцитов — оптическая агрегометрия [28], в основе которой лежит турбидиметрический метод, предложенный G. Vorn [10] и J. O'Brien [40]. В процессе анализа регистрируются изменения светопропускания обогащенной тромбоцитами плазмы в результате взаимодействия тромбоцитов посредством гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa в ответ на стимуляцию индуктором. Для оценки действия аспирина в качестве индукторов используется арахидоновая кислота, для тиенопиридинов — АДФ, для ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa — пептид-активатор рецепторов к тромбину (TRAP). Использование индукторов специфических путей активации тромбоцитов в различных концентрациях способствует выявлению дозозависимого эффекта терапии [14].

В 1989 г. З. А. Габбасовым и др. был предложен модифицированный высокочувствительный метод оценки среднего размера агрегатов в реальном времени путем анализа флуктуаций интенсивности светового потока, проходящего через образец плазмы [2]. Это позволяет фиксировать образование микроагрегатов, состоящих менее чем из 100 тромбоцитов, и избежать влияния светопоглощающей активности плазмы на точность измерения. Последнее имеет большое значение для исследования спонтанной агрегации, агрегации под действием низких концентраций индукторов, а также агрегации субклеточных

частиц и макромолекул, измерять концентрацию частиц в перемешиваемой суспензии. Данный метод применяется в оптической агрегометрии с помощью лазерного анализатора «230-LA» (НПФ «Биола»).

Недостатками данного метода являются длительный период выполнения теста, недостаточная стандартизованность и воспроизводимость. Кроме того, на результаты может влиять сопутствующая антикоагулянтная терапия, доза используемого индуктора. Специфичность данного метода также неочевидна, поскольку активация тромбоцитов происходит посредством стимуляции не только рецепторов тромбоксана А₂ и P2Y₁₂-рецепторов, но и других рецепторов тромбоцитов, как то: гликопротеиновые рецепторы для коллагена (Ia/IIa), фактора фон Виллебранда (Ib/V/IX), тромбина и адреналина [28]. Кроме того, активация тромбоцитов происходит при увеличении напряжения сдвига [36].

Импедансная агрегометрия

Впервые импедансная агрегометрия была описана D. Cardinal и соавт. в 1980 г. [15].

Метод основан на регистрации изменения импеданса между двумя металлическими электродами при образовании агрегатов под действием индуктора в крови, разбавленной физиологическим раствором. Данный тест может использоваться для определения агрегации тромбоцитов, подготовленных разными способами, однако наиболее приближенным к физиологическим условиям является определение агрегации тромбоцитов в цельной крови. Одним из современных видов импедансной агрегометрии является мультиканальная агрегометрия (multiplate) [45]. Данный анализатор позволяет выполнять одновременно до 5 тестов с различными индукторами. Для выполнения методики требуется небольшое количество цельной крови (4 мл). Технология выполнения теста требует пипетирования, что не позволяет в полной мере отнести данный метод к

«прикроватным» [14], однако при этом метод является достаточно простым и удобным в исполнении, результат исследования можно получить в течение 10 мин.

Verifynow

Принцип анализа verifynow основан на турбидиметрическом методе определения изменения светопропускания крови в результате агглютинации покрытых фибриногеном микрочастиц полистирола в образце цельной крови в присутствии индуктора [48]. Анализ проводится в стандартных картриджах с использованием цельной крови. С помощью данного анализатора выполняются три вида тестов: тест на аспирин с использованием арахидоновой кислоты, P2Y₁₂-тест с использованием АДФ и простагландина E₁ и тест для ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша с добавлением пептида-активатора рецепторов в тромбину. Преимуществами данного метода являются небольшой объем крови, необходимой для анализа (2–4 мл), простота выполнения теста, отсутствие пипетирования и необходимости в приобретении специфических навыков перед выполнением теста, поэтому данный метод является «прикроватным».

Тромбоэластография

Метод тромбоэластографии с тестом platelet mapping позволяет оценить функцию тромбоцитов как одну из составляющих формирования сгустка крови. Кроме того, мы одновременно можем получить информацию о состоянии плазменного гемостаза [4]. В результате анализа получается график, отображающий образование сгустка крови во времени. По данному графику определяются параметры, отражающие время начала образования первых нитей фибрина, кинетику образования сгустка, прочность сгустка и фибринолиз. Постановка проб с добавлением индукторов агрегации тромбоцитов АДФ и арахидоновой кислоты (platelet mapping) позволяет оценить эффективность тера-

пии аспирином и клопидогрелом. Потребность в пипетировании не позволяет отнести данный метод к «прикроватным» [14], однако у тромбоэластографии есть свои преимущества: возможность оценки тромбоцитарного гемостаза в цельной крови при температуре тела больного, а также относительно короткие сроки выполнения анализа.

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100

Анализатор функции тромбоцитов PFA-100 является простым «прикроватным» методом, в основе которого лежит оценка времени окклюзии мембраны, содержащей адреналин или АДФ, цельной кровью [20]. Результаты записываются в секундах (время окклюзии с адреналином или АДФ). Ранее считалось, что тест чувствителен только к действию аспирина и не отражает эффективности тенопиридинов [14]. Однако в 2010 г. было предложено использование нового картриджа INNOVANCE PFA P2Y, мембрана которого покрыта АДФ и простагландином E₁. Оказалось, что результаты данного теста сопоставимы с результатами оптической агрегометрии с индуктором АДФ [33].

VASP

Фосфорилирование стимулируемого вазодилататором фосфобелка (vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) phosphorylation), оцениваемое с помощью проточной цитометрии, является достаточно чувствительным показателем работы сигнального пути P2Y₁₂-рецепторов [38]. Для данной методики используются стандартные киты, требуется небольшой объем образца цельной крови. Кроме того, при необходимости допускается транспортировка образцов крови при комнатной температуре в другую лабораторию. Однако для выполнения требуется флуцитометр, приготовление реагентов занимает большое количество времени, и результат напрямую зависит от навыков оператора.

***Адгезия под действием напряжения сдвига
«IMPACT cone and plate(let) analyzer»***

В приборе «IMPACT cone and plate(let) analyzer» оценивается адгезия тромбоцитов цельной крови под напряжением сдвига [38]. Прибор получил свое название за сходство формы деталей тестовых систем с конусом и планшетом. Такая форма позволяет оценить функцию тромбоцитов в ситуации, максимально близкой к физиологическому кровотоку в сосуде. Данный метод требует небольшого количества крови в образце и не занимает много времени, однако необходимо пипетирование. Метод не является широко распространенным.

Определение P-селектина, активированных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa на поверхности тромбоцитов, тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов

С помощью проточной цитометрии регистрируются изменения экспрессии P-селектина, гликопротеинов на поверхности активированного тромбоцита, а также определяются тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты. Для данного исследования используется небольшой по объему образец цельной крови, однако метод достаточно сложен в выполнении и приготовлении реагентов, требует наличия флуоцитометра, результат зависит от навыков оператора. Данный метод достаточно редко применяется [38].

Сравнение разных методов оценки функции тромбоцитов

Исследования, в которых проводилось прямое сравнение тестов на эффективность действия аспирина, показали, что их результаты плохо соотносятся друг с другом [28]. Так, например, согласно результатам таких методов оценки ингибирования ЦОГ-1, как оптическая агрегометрия с арахидоновой кислотой или исследование сывороточного уровня тромбоксана, распространенность резистентности к аспирину крайне мала. В то же время при ис-

пользовании тестов, оценивающих действие аспирина, но неспецифичных в отношении ингибирования ЦОГ-1 (оптическая агрегометрия с АДФ, PFA-100), регистрируется до 50% случаев недостаточного эффекта аспирина [14]. Таким образом, результаты доступных методов исследования функции тромбоцитов способствуют преувеличенной регистрации резистентности к действию аспирина, в то время как истинная резистентность к его действию встречается крайне редко [14].

Схожая картина наблюдается при сравнении тестов по оценке действия клопидогрела. Оптическая агрегометрия по-прежнему остается «золотым стандартом» оценки функции тромбоцитов. В нескольких работах проводилось сравнение оптической агрегометрии с другими тестами. Оказалось, что результаты оптической агрегометрии коррелируют с результатами импедансной и мультисканальной агрегометрии [45, 47], а также verifunow [48], однако с результатами PFA-100 корреляция была слабой [18]. Широкодоступным простым методом мог оказаться подсчет числа тромбоцитов в стандартном гематологическом анализаторе до и после добавления индуктора. Однако в работе M. Lordkipanidze и соавт. (2009 г.) было показано, что этот метод на 13–18% завышает показатели агрегации тромбоцитов по сравнению с оптической агрегометрией и поэтому не может ее заменить в оценке эффективности антиагрегантной терапии [34].

Таким образом, разные методы оценки функции тромбоцитов не являются взаимозаменяемыми, поэтому в настоящее время остро стоит проблема необходимости стандартизации и выбора оптимального метода исследования функции тромбоцитов. Различия в определении пороговых значений функции тромбоцитов в разных исследованиях, оценивавших прогноз больных, могут быть обусловлены клинической разнородностью групп пациентов, оценкой разных конечных точек, несоответствующими сроками наблюдения, раз-

личными режимами антитромботической терапии, вариантами техники выполнения сложных тестов.

Результаты исследований представлены в разных работах как относительное изменение функции тромбоцитов, абсолютное изменение, а также как активность тромбоцитов на фоне лечения. К настоящему моменту во многих исследованиях показано, что наиболее важным прогностическим показателем оказалась степень активности тромбоцитов на фоне лечения [14]. Поэтому исследование функции тромбоцитов до и после начала антиагрегантной терапии, которое может привести как к недооценке, так и к преувеличению эффекта лекарства, не имеет самостоятельного клинического значения, в отличие от оценки абсолютного показателя функции тромбоцитов на фоне проводимой антиагрегантной терапии. Схожей тактики придерживаются при лечении, например, гиперхолестеринемии: клиницисту важен абсолютный показатель уровня холестерина сыворотки на фоне терапии статинами, а не то, насколько этот уровень снизился относительно исходного значения.

Еще одной причиной несовпадения результатов тестов по оценке функции тромбоцитов является разная их специфичность в отношении определения собственно активности ЦОГ-1 или АДФ-рецепторов P2Y₁₂. Результаты менее специфичных тестов могут зависеть от других причин активации тромбоцитов, например от действия тромбина или воспалительных цитокинов. Поэтому результаты исследований, которые показали взаимосвязь клинического прогноза с резистентностью к действию аспирина и клопидогрела, определенной неспецифичными к активности ЦОГ-1 и P2Y₁₂-рецепторов методами, возможно, обусловлены работой других механизмов активации тромбоцитов. Оценка влияния истинной аспиринорезистентности на прогноз больных трудновыполнима, поскольку такие паци-

енты, согласно результатам специфичных в отношении активности ЦОГ-1 тестов, встречаются достаточно редко [14]. Вопрос о выборе наилучшего теста для оценки функции тромбоцитов все еще не решен: остается неясным, стоит ли акцентировать внимание на определении действия отдельных путей активации тромбоцитов или можно опираться на результаты тестов, отражающих общую активность тромбоцитов как результат работы разных механизмов их активации. В 2008 г. были опубликованы результаты исследования RECLOSE, в рамках которого проводилось шестимесячное наблюдение 746 пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. Оценка эффективности антиагрегантной терапии проводилась несколькими методами: оптической агрегометрией с использованием в качестве индукторов АДФ, арахидоновой кислоты и коллагена, а также методом PFA-100. Оказалось, что первичная (тромбоз стента) и вторичная (сердечно-сосудистая смерть и тромбоз стента) конечные клинические точки чаще регистрировалась у тех пациентов, у которых отмечалась высокая агрегация тромбоцитов одновременно в ответ на два индуктора (АДФ и арахидоновую кислоту или АДФ и коллаген) или три индуктора (АДФ, арахидоновую кислоту и коллаген), по сравнению с пациентами, у которых регистрировалась повышенная агрегация тромбоцитов только с одним индуктором. Отношение правдоподобия для положительного результата с высокой агрегацией с тремя индукторами составляло 9,55, с АДФ и коллагеном — 8,08, в то время как отдельно с АДФ — 2,59, арахидоновой кислотой — 2,05, коллагеном — 4,73, с использованием PFA-100 — 2,63 [22]. На основании данного исследования можно заключить, что оценивать функцию тромбоцитов у больных, получающих двойную антиагрегантную терапию, следует минимум по двум показателям. Необходимость проведения нескольких исследований ог-

раничивает широкое распространение оценки функции тромбоцитов в клинической практике. Поэтому в настоящее время согласно последним рекомендациям, определение агрегации тромбоцитов следует проводить только пациентам высокого риска (после стентирования ствола левой коронарной артерии, тромбоза стента) (класс рекомендации IIb, уровень доказательности C) [9, 32]. Однако в результате многочисленных исследований с включением тысяч больных с ишемической болезнью сердца установлена взаимосвязь высокого уровня реактивности тромбоцитов с риском возникновения повторных ишемических событий [9], что может в будущем служить основанием для рутинного исследования функции тромбоцитов.

Клиническое значение резистентности к действию антиагрегантов

Одним из первых исследований, в котором была показана связь между резистентностью к действию аспирина и риском повторных сердечно-сосудистых событий, было когортное исследование с включением 180 пациентов, перенесших ишемический инсульт [23]. Всем больным перед выпиской назначался аспирин в дозе 500 мг, через 12 ч после приема аспирина проводилась оценка степени активации тромбоцитов, индуцированной забором крови. При этом у трети больных ($n=60$) была выявлена повышенная активация тромбоцитов. В дальнейшем все пациенты получали лечение высокими дозами аспирина (500 мг три раза в день). В течение двух лет наблюдения у 40% устойчивых к действию аспирина больных возникло сердечно-сосудистое событие (инсульт, инфаркт миокарда, сосудистая смерть), в то время как среди пациентов с низкой активацией тромбоцитов эта доля составила только 4,4% (ОР 9,1, 95% ДИ 3,7–22,7) [23].

В 2002 г. были опубликованы результаты исследования NOPE, в которое было включено 976 больных с высоким риском

сосудистых заболеваний, принимавших аспирин в дозе 75–325 мг/сут. Все пациенты были разделены на группы соответственно квартилям уровня 11-дегидротромбоксана V_2 в моче. Было показано, что у больных из группы верхнего квартиля (концентрация 11-дегидротромбоксана V_2 в моче более 33,8 мкг/(моль креатинина)) отмечался повышенный риск возникновения серьезных сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти) в течение 4,5 лет наблюдения по сравнению с пациентами группы нижнего квартиля (концентрация 11-дегидротромбоксана V_2 в моче менее 15,1 мкг/(моль креатинина)); ОШ 1,8, 95% ДИ 1,2–2,7 [19].

В когортном исследовании Р. А. Gum и соавт. в 2003 г. участвовало 326 пациентов с коронарным или цереброваскулярным заболеванием в анамнезе, получавших лечение аспирином в дозе 325 мг/сут и наблюдавшихся в течение двух лет. Всем больным проводилась оптическая агрегометрия с индукторами арахидоновой кислотой и АДФ. Среди пациентов, нечувствительных к действию аспирина (5%), сердечно-сосудистые события возникали чаще по сравнению с пациентами, у которых регистрировались низкие показатели агрегации тромбоцитов (ОР 4,1, ДИ 1,4–12,1) [24]. Другие исследования, в которых измерение агрегации осуществлялось посредством импедансного агрегометра [39], приборов PFA-100 или verifunow [3, 17], подтвердили наличие связи между лабораторно диагностированной резистентностью к аспирину и риском сердечно-сосудистых событий.

Что касается резистентности к действию клопидогрела, то одним из первых исследований была работа Р. Baggaan и соавт. (2003 г.), где было показано, что высокая реактивность тромбоцитов (более 50%), оцененная методом фосфорилирования VASP, ассоциирована с высоким риском тромбоза стента [6]. Согласно результатам S. Matetzky и соавт. (2004 г.), у

больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* после первичного чрескожного коронарного вмешательства и с высокой агрегацией тромбоцитов, индуцированной АДФ, чаще развиваются ишемические события в течение 6 мес наблюдения по сравнению с пациентами с низкими показателями агрегации тромбоцитов [35]. К настоящему времени известны результаты более 30 исследований с включением тысяч пациентов, показавшие наличие взаимосвязи между высоким уровнем реактивности тромбоцитов и риском возникновения ишемических событий после проведения чрескожного коронарного вмешательства [9].

Хотя результаты описанных выше испытаний по большому счету оказались согласованными друг с другом, не исключена возможность допущения систематических ошибок, которые могли повлиять на оценку результатов исследований. К примеру, в этих испытаниях не были учтены различия пациентов по клиническому состоянию, числу тромбоцитов, а также не отслеживалось соблюдение пациентами схемы лечения. Кроме того, в разных исследованиях использовались разные методы оценки функции тромбоцитов: от определения индуцированной забором крови степени активации тромбоцитов до измерения фосфорилирования VASP с помощью проточной цитометрии.

В 2010 г. были опубликованы результаты обсервационного одноцентрового когортного исследования POPULAR, в котором была предпринята попытка оценить прогностическое значение разных тестов у пациентов, получавших клопидогрел после elective чрескожного коронарного вмешательства [11]. В исследование вошло 1069 больных. Оценка функции тромбоцитов проводилась различными методами, в том числе оптической агрегометрией, *verifunow* (P2Y₁₂-тест), PFA-100 с использованием картриджа INNOVANCE PFA P2Y, IMPACT-R, *platelet-*

works. Оказалось, что с первичной конечной точкой (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, тромбоз стента, ишемический инсульт в течение 1 года) статистически значимо ассоциированы результаты оптической агрегометрии, *verifunow*, *plateletworks* и INNOVANCE PFA P2Y. Однако проведенный ROC-анализ результатов тестов показал, что все эти методы обладают всего лишь умеренной способностью различать пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом (площадь под кривой (AUC) составляла около 0,62 для всех тестов) [11]. В дальнейшем был проведен метаанализ 11 исследований ($n=7590$) с оценкой прогностической значимости четырех тестов: оптическая агрегометрия с использованием в качестве индукторов АДФ и коллагена или только АДФ, фосфорилирование VASP, мультиканальная импедансная агрегометрия и *verifunow*. Высокая агрегация тромбоцитов была ассоциирована с увеличением риска тромбоза стента в 3,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной агрегацией тромбоцитов. Для каждого метода оценивалась предтестовая и посттестовая вероятность тромбоза стента. Оказалось, что по прогностической ценности эти тесты можно расположить следующим образом:

- оптическая агрегометрия с двумя индукторами (АДФ и коллаген) и фосфорилирование VASP (AUC=0,84 и 0,85 соответственно);
- мультиканальная агрегометрия (AUC=0,79);
- оптическая агрегометрия с использованием только АДФ (AUC=0,71);
- *verifunow* (AUC=0,65) [31].

Однако данный ряд прогностической значимости тестов выстроен только в отношении риска тромбоза стента. Кроме того, не проводился анализ других достаточно распространенных, простых по методике выполнения тестов, таких как тромбоэластография и INNOVANCE PFA P2Y.

Таким образом, в настоящее время в целом показана взаимосвязь риска сердечно-сосудистых событий от лабораторно определенной резистентности к антиагрегантной терапии, однако выбор наиболее удобного и информативного метода оценки функции тромбоцитов требует дальнейших исследований.

Подходы к лечению пациентов с устойчивостью к действию антиагрегантной терапии

Тактика лечения резистентности к действию антиагрегантов должна основываться на выявлении и устранении причины этого состояния. Необходимо контролировать регулярность приема лекарства, избегать комбинации с конкурентно действующими лекарственными средствами (например, аспирин с ибупрофеном), рекомендовать отказ от курения. Кроме того, необходимо учитывать возможность неатеротромботической этиологии сосудистого события, поскольку в этом случае антиагрегантная терапия может быть малоэффективной и следует выбирать другие препараты, например антибиотики при наличии воспалительного очага бактериального генеза.

При неэффективности вышеперечисленных методов возможно несколько путей преодоления аспиринорезистентности, в частности увеличение дозы антиагрегантов, использование новых дезагрегантов с другим механизмом действия (ингибиторы гликопротеиновых рецепторов П₂/У₃А, прасугрел, тикагрелор). Кроме того, была показана эффективность статинов в отношении повышенной агрегации тромбоцитов [46].

Аспирин

Увеличение дозы аспирина для повышения его эффективности в отношении тромбоцитарной ЦОГ-2 кажется логичным, но в рандомизированных исследованиях [5] была показана одинаковая клиническая эффективность малых и больших доз аспирина.

Тиенопиридины

В 2000 г. Y. Cadroy и соавт. показали, что добавление к терапии аспирином в дозе 325 мг клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение 10 дней значительно уменьшает показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной 5 мкМ АДФ, у здоровых добровольцев по сравнению с добровольцами, получавшими монотерапию аспирином. Кроме того, был выявлен более выраженный и более быстрый (90 мин) эффект клопидогрела при использовании нагрузочной дозы 300 мг [12]. В дальнейшем были получены клинические данные, свидетельствующие об улучшении прогноза больных с острым коронарным синдромом как с подъемом, так и без подъема сегмента ST на фоне комбинированного лечения аспирином и клопидогрелом [44, 51]. В метаанализе 2007 г. ($n=79\ 262$) показано, что добавление клопидогрела к терапии аспирином приводит к значительному уменьшению риска инфаркта миокарда (ОШ 0,82, $p<0,001$), инсульта (ОШ 0,82, $p=0,002$) и смерти (ОШ 0,94, $p=0,026$) [29].

Клиническая эффективность увеличения дозы клопидогрела была показана в исследовании CURRENT OASIS-7, в котором оценивался риск ишемических событий, в том числе тромбоза стента, в течение 30 дней наблюдения ($n=25\ 086$). Оказалось, что у пациентов, получавших удвоенную нагрузочную дозу клопидогрела перед ЧКВ (600 мг) с последующим приемом поддерживающей дозы 150 мг/сут в течение недели, реже возникали ишемические события по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут) (ОР 0,86, ДИ 0,74–0,99, $p=0,039$) [37]. Однако в данном исследовании не проводилась лабораторная оценка функции тромбоцитов. Дифференцированный подход к определению дозы антиагрегантной терапии на основании результатов тестов функции тромбоцитов был применен в рандомизи-

рованном многоцентровом проспективном исследовании GRAVITAS ($n=2214$). Пациентам со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента *ST* через 12–24 ч после ЧКВ проводился анализ агрегации тромбоцитов с помощью метода *verifunow*. Пациенты с уровнем агрегации выше 230 PRU (41% пациентов) были поделены на две группы: в первой группе давали дополнительную нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг и увеличивали поддерживающую дозу до 150 мг, во второй – продолжали терапию клопидогрелом в дозе 75 мг. Через 6 мес в обеих группах количество пациентов, достигших комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента) было практически одинаковым – 2,3% ($p=0,2$), количество кровотечений в этих группах также не различалось [42]. Причин такого парадоксального результата может быть несколько, в том числе небольшое количество исходов, включение пациентов невысокого риска, завышенный пороговый уровень агрегации тромбоцитов. Постфакторный анализ данного исследования показал, что уровень агрегации менее 208 PRU в первые 12–24 ч после ЧКВ был ассоциирован с благоприятным прогнозом в отношении сердечно-сосудистых событий в течение 60 дней (ОР 0,23, ДИ 0,05–0,98, $p=0,047$) [41]. Кроме того, повторный анализ агрегации тромбоцитов проводился только на 30-й день. По результатам анализа в группе пациентов, получавших высокую дозу клопидогрела, агрегация тромбоцитов снизилась только у 60% больных. При этом дальнейшего изменения терапии не проводили.

В двух других исследованиях анализ функции тромбоцитов проводили многократно и на основании его результатов увеличивали дозу клопидогрела суммарно до четырех нагрузочных доз по 600 мг [7, 8]. Функцию тромбоцитов оценивали с помощью фосфорилирования VASP у больных после проведения ЧКВ. Исследо-

вания были многоцентровыми проспективными, рандомизированными. В первое исследование вошло 162 пациента, во второе – 429. Дизайн исследований был схож: после первого определения функции тромбоцитов пациентов с высоким показателем (более 50%) делили на две группы: в одной группе продолжали стандартную терапию, в другой – дополнительно давали нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг, и в дальнейшем фосфорилирование VASP повторяли еще 3 раза. Дополнительные нагрузочные дозы клопидогрела во второй группе давали до тех пор, пока уровень VASP не станет менее 50%. Оказалось, что у больных, которым подбирали дозу клопидогрела по результатам анализа, в течение 1 мес наблюдения большие сердечно-сосудистые события возникали значительно реже, по сравнению с контрольной группой (0 и 10%, $p=0,007$; 0,5 и 8,9%, $p<0,001$). Однако несмотря на большую дозу клопидогрела у 8 и 14% больных соответственно при последнем определении была зафиксирована повышенная активность тромбоцитов.

Другие антиагреганты

В исследовании 3T/2R было показано, что при выполнении ЧКВ у больных с высокой агрегацией тромбоцитов на фоне терапии аспирином и клопидогрелом назначение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa значительно снижает риск ишемических событий в течение 1 года после ЧКВ [13]. Однако применение ингибиторов рецепторов IIb/IIIa имеет существенные ограничения из-за невозможности создания таблетированных форм (в ряде крупных исследований было показано увеличение числа тромботических осложнений при остром коронарном синдроме), поэтому нишей данной группы препаратов остаются острейшие состояния.

Проводились исследования с новыми антиагрегантами: прасугрел, тикагрелор, элиногрел. В исследовании TRITON-TIMI 38 ($n=13\ 608$) у пациентов с острым

коронарным синдромом высокого риска, которым проводилось ЧКВ, на фоне терапии прасугрелом был более благоприятный прогноз в отношении больших сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими терапию клопидогрелом (9,9 и 12,1% соответственно, $p < 0,001$). Однако на фоне терапии прасугрелом чаще возникали большие кровотечения по TIMI (2,4 и 1,8%, $p = 0,03$) [50]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ONSET/OFFSET ($n = 123$) тикагрелор, прямой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов характеризовался более быстрым началом действия и более выраженным подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом, после отмены тикагрелора функция тромбоцитов восстанавливалась также быстрее [25]. Согласно результатам исследования RESPOND ($n = 98$), тикагрелор вызывал более выраженное подавление агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом вне зависимости от исходной эффективности клопидогрела. Исходно повышенная агрегация тромбоцитов снижается уже в течение 30 мин после приема тикагрелора [26]. Клиническая эффективность тикагрелора была показана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании PLATO ($n = 18\ 624$) среди больных с острым коронарным синдромом с подъемом и без подъема сегмента ST. Оказалось, что по сравнению с клопидогрелом терапия тикагрелором ассоциирована с более низким риском сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта (ОР 0,84, ДИ 0,77–0,92, $p < 0,001$), при этом риск больших кровотечений не меняется, однако увеличивается риск неоперационных кровотечений (4,5 и 3,8%, $p = 0,03$) [49].

Таким образом, в настоящее время имеются данные, свидетельствующие о том, что у пациентов, резистентных к стандартной антиагрегантной терапии, на клинический прогноз может повлиять

увеличение дозы клопидогрела, добавление к терапии ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa, а также, возможно, замена клопидогрела на прасугрел или тикагрелор. В больших рандомизированных исследованиях по выявлению клинической эффективности прасугрела и тикагрелора (TRITON-TIMI 38 и PLATO) данные препараты назначались без предшествующего анализа агрегации тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом. Поскольку эти препараты обладают более выраженным антиагрегантным эффектом, неудивительно увеличение риска кровотечений на фоне данной терапии. В тех же исследованиях, где проводилось изменение антиагрегантной терапии на основании лабораторно выявленной высокой активности тромбоцитов, увеличения риска кровотечений не происходило. Таким образом, с появлением новых антиагрегантных препаратов лабораторное определение функции тромбоцитов становится все более необходимым. В имеющихся на данный момент исследованиях по индивидуальному подбору антиагрегантной терапии использовались достаточно сложные в исполнении методы оценки функции тромбоцитов (метод фосфорилирования VASP, проводящийся с помощью проточной цитометрии), что препятствует внедрению аналогичной тактики ведения таких больных в широкую клиническую практику. Необходимы дальнейшие клинические исследования по подбору терапии антиагрегантами на основании результатов простых, «прикроватных» методов.

Л и т е р а т у р а

1. 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. В печати.
2. Габбасов З. А., Попов Е. Г., Гаврилов И. Ю. и др. Новый высокочувствительный метод анализа агрегации тромбоцитов // Лаб. дело. 1989. Т. 10. С. 15–18.

3. *Andersen K., Hurlen M., Arnesen H.* et al. Aspirin nonresponsiveness as measured by PFA-100 in patients with coronary artery disease // *Thromb. Res.* 2002. Vol. 108. P. 37–42.
4. *Angiolillo D. J., Capranzano P., Desai B.* et al. Impact of P2Y(12) inhibitory effects induced by clopidogrel on platelet procoagulant activity in type 2 diabetes mellitus patients // *Thromb. Res.* 2009. Vol. 124. P. 318–322.
5. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 71–86.
6. *Barragan P., Bouvier J. L., Roquebert P. O.* et al. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003. Vol. 59. P. 295–302.
7. *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. Vol. 103. P. 5–10.
8. *Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S.* et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. Vol. 51. P. 1404–1411.
9. *Bonello L., Tantry U. S., Marcucci R.* et al. Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 919–933.
10. *Born G. V. R.* Quantitative investigation into aggregation of blood platelets // *J. Physiol.* 1962. Vol. 162. P. 67–68.
11. *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. Vol. 303, № 8. P. 754–762.
12. *Cadroy Y., Bossavy J. P., Thalamas C.* Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans // *Circulation.* 2000. Vol. 101. P. 2823–2828.
13. *Campo G., Fileti L., de Cesare N.* et al. 3T/2R Investigators. Long-term clinical outcome based on aspirin and clopidogrel responsiveness status after elective percutaneous coronary intervention: a 3T/2R (Tailoring Treatment With Tirofiban in Patients Showing Resistance to Aspirin and/or Resistance to Clopidogrel) Trial substudy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56. P. 1447–1455.
14. *Capodanno D., Angiolillo D. J.* Platelet monitoring for PCI: which test is the one to choose? // *Hamostaseologie.* 2009. Vol. 29, № 4. P. 376–380.
15. *Cardinal D. C., Flower R. J.* The electronic aggregometer: a novel device for assessing platelet behavior in blood // *J. Pharmacol. Methods.* 1980. Vol. 3, № 2. P. 135–158.
16. *Catella F., Healy D., Lawson J. A., FitzGerald G. A.* 11-Dehydrothromboxane B2: a quantitative index of thromboxane A2 formation in the human circulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. Vol. 83. P. 5861–5865.
17. *Chen W. H., Lee P. Y., Ng W.* et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43. P. 1122–1126.
18. *Dyszkiewicz-Korpanty A., Olteanu H., Frenkel E. P., Sarode R.* Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (PFA-100) // *Platelets.* 2007. Vol. 18. P. 491–496.
19. *Eikelboom J. W., Hirsh J., White J. I.* et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at risk of high for cardiovascular event // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 1650–1655.
20. *Favaloro E. J.* Clinical utility of the PFA-100 // *Semin. Thromb. Hemost.* 2008. Vol. 34. P. 709–733.
21. *Gonzalez-Conejero R., Rivera J., Corral J.* et al. Biological assessment of aspirin efficacy on healthy individuals: heterogeneous response or aspirin failure? // *Stroke.* 2005. Vol. 36. P. 276–280.
22. *Gori A. M., Marcucci R., Paniccia R.* et al. Thrombotic events in high risk patients are predicted by evaluating different pathways of platelet function // *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 100. P. 1136–1145.
23. *Grottemeyer K. H., Scharafinski H. W., Husstedt J. W.* Two year followup of aspirin responders and aspirin non-responders. A pilot study including 180 post-stroke patients // *Thromb. Res.* 1993. Vol. 71. P. 397–403.
24. *Gum P. A., Kottke-Marchant K., Welsh P. A.* et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 961–965.
25. *Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K.* et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/ OFFSET study // *Circulation.* 2009. Vol. 120. P. 2577–2585.
26. *Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K.* et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study // *Circulation.* 2010. Vol. 121. P. 1188–1199.
27. *Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S.* et al. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation // *Eur. Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 2999–3054.

28. Hankey G. J., Eikelboom J. W. Aspirin resistance // *Lancet*. 2006. Vol. 367, № 9510. P. 606–617.
29. Helton T. J., Bavry A. A., Kumbhani D. J. et al. Incremental effect of clopidogrel on important outcomes in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials // *Am. J. Cardio-vasc. Drugs*. 2007. Vol. 7. P. 289–297.
30. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin «resistance» and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2008. Vol. 336, № 7637. P. 195–198.
31. Krishna V., Diamond G. A., Kaul S. Do platelet function testing and genotyping improve outcome in patients treated with antithrombotic agents?: the role of platelet reactivity and genotype testing in the prevention of atherothrombotic cardiovascular events remains unproven // *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 10. P. 1288–1303.
32. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation // American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *Circulation*. 2011. Vol. 124. e574–e651.
33. Linnemann B., Schwonberg J., Rechner A. R. Assessment of clopidogrel non-response by the PFA-100 system using the new test cartridge INNOVANCE PFA P2Y // *Ann. Hematol*. 2010. Vol. 89, № 6. P. 597–605.
34. Lordkipanidze M., Pharand C., Schampaert E. et al. Evaluation of the platelet count drop method for assessment of platelet function in comparison with «gold standard» light transmission aggregometry // *Thromb. Res*. 2009. Vol. 124. P. 418–422.
35. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. 2004. Vol. 109, № 25. P. 3171–3175.
36. McNicol A., Israels S. J. Platelets and anti-platelet therapy // *J. Pharmacol. Sci*. 2003. Vol. 93, № 4. P. 381–396.
37. Mehta S. R., Tanguay J. F., Eikelboom J. W. et al. CURRENT-OASIS 7 Trial Investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 1233–1243.
38. Michelson A. D. Methods for the measurement of platelet function // *Am. J. Cardiol*. 2009. Vol. 103. P. 20A–26A.
39. Mueller M. R., Salat A., Stangl P. et al. Variable platelet response to low-dose aspirin and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty // *Thromb. Haemost*. 1997. Vol. 78. P. 1003–1007.
40. O'Brien J. R. Platelet aggregation. Part II: some results of a new method // *J. Clin. Pathol*. 1962. Vol. 15. P. 452–455.
41. Price M. J., Angiolillo D. J., Teirstein P. S. et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial // *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 1132–1137.
42. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // *JAMA*. 2011. Vol. 305. P. 1097–1105.
43. 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. Vol. 29, № 8. P. 992–1000.
44. Sabatine M. S., Montalescot G., Braunwald E. et al. CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 352. P. 1179–1189.
45. Sibbing D., Braun S., Jawansky S. et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment // *Thromb. Haemost*. 2008. Vol. 99. P. 121–126.
46. Vasilieva E., Kasyanova O., Shpektor A. The antiplatelet effect of atorvastatin in patients with acute coronary syndrome depends on the hs-CRP level // *Acute Card. Care*. 2008. Vol. 10, № 3. P. 181–184.
47. Velik-Salchner C., Maier S., Innerhofer P. et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study // *Anesth. Analg*. 2008. Vol. 107. P. 1798–1806.
48. Von Beckerath N., Pogatsa-Murray G., Wieczorek A. et al. Correlation of a new point-of-care test with conventional optical aggregometry for the assessment of clopidogrel responsiveness // *Thromb. Haemost*. 2006. Vol. 95. P. 910–911.
49. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *Engl. J. Med*. 2009. Vol. 361. P. 1045–1057.
50. Wiviott S. D., Braunwald E., McCabe C. H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. P. 2001–2015.
51. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. R. et al. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // *N. Engl. J. Med*. 2001. Vol. 345. P. 494–502.

Поступила 20.06.2012