

Ю.И. Гринштейн¹, А.А. Косинова¹, Т.С. Монгуш^{1,2}, М.Д. Гончаров^{1,2}

Коронарное шунтирование: исходы и эффективность антитромбоцитарной терапии

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022, Российская Федерация

²ФГБУ «Федеральный Центр сердечно-сосудистой хирургии», ул. Караульная, 45, Красноярск, 660020, Российская Федерация

Гринштейн Юрий Исаевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, orcid.org/0000-0002-4621-1618

Косинова Александра Александровна, канд. мед. наук, ассистент, orcid.org/0000-0002-7412-2516
Монгуш Таира Семеновна, соискатель кафедры терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач-кардиолог ФЦССХ г. Красноярск

Гончаров Максим Дмитриевич, соискатель кафедры терапии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, врач лабораторной диагностики ФЦССХ г. Красноярск

Несмотря на успехи в развитии реваскуляризации миокарда сохраняется риск нежелательных явлений после коронарного шунтирования, несостоятельности графтов даже на фоне вторичной профилактики антитромбоцитарными препаратами. Причины нежелательных сосудистых событий после коронарного шунтирования являются многофакторными. В патогенезе несостоятельности шунта имеют место тромбоз, травма кондуита, надрыв интимы, реактивное воспаление, ассоциированное с влиянием на стенку венозного шунта артериального давления, спазм и гиперплазия. В статье приводятся сведения об исходах коронарного шунтирования, причинах несостоятельности шунтов, по данным литературы. Большое внимание уделяется антитромбоцитарной терапии в качестве вторичной профилактики после коронарного шунтирования в свете современных рекомендаций (Американского торакального общества и Европейского общества кардиологов), месту двойной антитромбоцитарной терапии после вмешательства и влиянию ее на исходы. Одной из важных причин тромбоза шунтов является первичная резистентность к антитромбоцитарным препаратам, обусловленная генетическими полиморфизмами, поэтому один из разделов обзора посвящен вопросу первичной генетически опосредованной резистентности к антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу) как фактору высокого риска несостоятельности шунтов и нежелательных сосудистых событий после реваскуляризации.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; исходы; генетические полиморфизмы; резистентность; ацетилсалициловая кислота; клопидогрел.

Для цитирования: Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д. Коронарное шунтирование: исходы и эффективность антитромбоцитарной терапии. *Креативная кардиология*. 2020; 14 (2): 138–49. DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-138-149

Для корреспонденции: Косинова Александра Александровна, e-mail: tarskihaa@mail.ru

Конфликт интересов. Обзор литературы выполнен в рамках научного проекта: «Персонализация антитромбоцитарной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня экспрессии гена Р-селектина, выраженности межклеточного взаимодействия и воспаления» при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Правительства Красноярского края, Красноярского краевого фонда науки.

Поступила 22.05.2020
Принята к печати 29.05.2020

Yu.I. Grinshteyn¹, A.A. Kosinova¹, T.S. Mongush^{1,2}, M.D. Goncharov^{1,2}

Bypass grafting: outcomes and efficiency of antiplatelet treatment

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

Yuriy I. Grinshteyn, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair, orcid.org/0000-0002-4621-1618
Aleksandra A. Kosinova, Cand. Med. Sc., Assistant Professor, orcid.org/0000-0002-7412-2516
Taira S. Mongush, Applicant, Cardiologist
Maksim D. Goncharov, Applicant, Laboratory Diagnostics Physician

The risk of developing adverse events after coronary artery bypass grafting, graft failure remains during secondary prevention with antiplatelet drugs despite successes in the development of myocardial revascularization. The causes of vascular events after coronary bypass surgery are multifactorial. In the pathogenesis of graft failure there are such reasons as thrombosis, conduit injury, intimal tear, reactive inflammation associated with the effect of blood pressure on the wall of the venous graft, spasm and hyperplasia. The review provides information on the outcomes of coronary bypass surgery, the reasons of graft failure by literature data. Much attention is paid to antiplatelet therapy as a secondary prevention after coronary artery bypass grafting in the light of up to date guidelines (American Thoracic Society and European Society of Cardiology), to the place of double antiplatelet therapy after intervention and its effect on outcomes. One of the important causes of graft thrombosis is primary resistance to antiplatelet drugs, due to genetic polymorphisms, therefore, one of the sections of the review is devoted to the issue of primary genetically mediated resistance to antiplatelet drugs (Acetylsalicylic acid and Clopidogrel) as a high risk factor for graft failure.

Keywords: bypass grafting; outcomes; genetic polymorphisms; resistance; acetylsalicylic acid; clopidogrel.

For citation: Grinshteyn Yu.I., Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D. Bypass grafting: outcomes and efficiency of antiplatelet treatment. *Creative Cardiology*. 2020; 14 (2): 138–49 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-2-138-149

For correspondence: Aleksandra A. Kosinova, e-mail: tarskihaa@mail.ru

Conflict of interest. The literature review was carried out as part of a research project: “Antiplatelet therapy personification in patients with coronary heart disease (CHD) depending on the level of P-selectin gene expression, the intensity of intercellular interaction and inflammation” with financial support from the Russian Foundation for Basic Research, Government of Krasnoyarsk Territory, Krasnoyarsk Regional Fund of Science.

Received May 22, 2020
Accepted May 29, 2020

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) впервые стало выполняться в середине 1960-х годов и быстро вошло в стандарт терапии пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла [1]. Недавние долгосрочные результаты исследований SYNTAX [2], ASCERT [3] и FREEDOM [4] продемонстрировали лучшие показатели выживаемости пациентов с более тяжелым поражением коронарных артерий после КШ по сравнению с чрескожными вмешательствами на коронарных артериях (ЧКВ). В настоящее время КШ остается стандартом помощи пациентам с сахарным диабетом, трехсосудистым поражением и/или поражением ствола левой коронарной артерии.

Исходы после коронарного шунтирования. Частота неблагоприятных событий и их причины

При появлении КШ и на начальных этапах его развития в большинстве случаев

использовались венозные шунты [4]. Данные современного исследования PREVENT IV указывают на то, что уровень несостоятельности венозных шунтов достигает 25% в год [5]. Полагают, что ранняя несостоятельность венозных шунтов обусловлена тромбозом, а поздняя – гиперплазией интимы и атеросклерозом ввиду их артериализации [6].

Наиболее значимое поражение шунтов происходит в первый год после реваскуляризации. Согласно данным M. Verstraete et al. после оперативного вмешательства основными причинами несостоятельности шунтов являются: травма кондуита, надрыв интимы, реактивное воспаление, ассоциированное с влиянием на стенку венозного шунта артериального давления [7]. Несостоятельность шунта из лучевой артерии обусловлена спазмом и гиперплазией кондуита [8]. Использование артериальных шунтов не имеет преимуществ перед применением венозных кондуитов по состоятельности в отдаленном периоде

наблюдения, по частоте инфарктов миокарда (ИМ), общей смертности и необходимости повторной реваскуляризации [9].

Текущий уровень летальности для селективного КШ составляет 1–3%. В недавних исследованиях SYNTAX и FREEDOM с 5-летним периодом наблюдения уровень выживаемости после КШ составил 89% [2].

В общем анализе четырех рандомизированных исследований J. Daemen et al. риск постоперационного ИМ за 5 лет после КШ составлял 7,6% [10]. Несмотря на то что исследования SYNTAX и FREEDOM включали более тяжелых пациентов, уровень ИМ был ниже (3,8 и 6,0% соответственно) [2, 4]. Описаны также другие осложнения, не связанные напрямую с проходимостью шунтов: инсульт, почечная недостаточность, делирий, инфекция грудины, медиастинит и фибрилляция предсердий. Так, примерно у 1–3% пациентов развивается интра- или послеоперационный инсульт ишемического генеза [11]. Пятилетний период наблюдения демонстрирует частоту инсульта 2,5–3,7% [2, 11]. В исследовании MASS II при 10-летнем периоде наблюдения 8,4% пациентов имели инсульт [12]. Уровень инсульта после КШ остается примерно на постоянном уровне и составляет 0,5–0,8% в год [13]. Подобные значения приводятся по результатам небольшого числа проспективных, наблюдательных исследований [14]. В дополнительных результатах исследования SYNTAX 68% пациентов после инсульта имели длительный остаточный неврологический дефицит [2].

Двойная антитромбоцитарная терапия и монотерапия ацетилсалициловой кислотой после КШ

Не вызывает сомнений необходимость приема антитромбоцитарных препаратов, в частности ацетилсалициловой кислоты (АСК), с целью улучшения проходимости аутовенозных шунтов в 1-й год после КШ [15]. D. Mangano в опубликованных результатах многоцентрового исследования показал способность АСК при раннем

(в первые 48 ч) назначении в послеоперационном периоде снижать госпитальную летальность на 68% ($p < 0,001$), риск инсультов – на 50% ($p = 0,01$), периоперационных ИМ – на 48% ($p < 0,001$), ишемических некрозов кишечника – на 62% ($p = 0,01$) и развитие почечной недостаточности – на 74% ($p < 0,001$) при сравнении с назначением этого препарата в более поздние сроки [16].

Согласно Американским рекомендациям 2016 г. по двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и Европейским рекомендациям 2018 г. по реваскуляризации миокарда пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) показана ДАТ после КШ, если ранее выполнялось стентирование коронарных артерий, или перенесшим острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST и без такового, а также тем, кто принимал по этому поводу ДАТ до КШ (класс доказательности I) [17, 18]. В этом случае продолжительность приема ДАТ соответствует длительности лечения после стентирования коронарных артерий или ОКС. Класс доказательности IIb имеет рекомендация о применении ДАТ в течение 12 мес после КШ с искусственным кровообращением (ИК) у пациентов со стабильным течением ИБС для улучшения проходимости шунтов [17]. Двойная антитромбоцитарная терапия АСК + клопидогрел должна быть рассмотрена у пациентов после КШ на работающем сердце (класс доказательности I) [17].

D. Wijeyesundera et al. по результатам рандомизированного исследования показали наличие более частых повторных вмешательств (КШ или стентирования) после КШ без ИК за 3-летний период (10,1%) по сравнению с группой больных на ИК (6,4%, $p = 0,0001$) [19]. В другом исследовании также показано, что после КШ без ИК у пациентов выявлялся отсроченный гиперкоагуляционный эффект [20]. Полагают, что основной причиной становится выраженная постоперационная активность тромбоцитов и их сниженная чувствитель-

ность к АСК [21]. В метаанализе S. Deo et al. комбинация клопидогрел + АСК приводила к большему снижению риска появления окклюзий венозных шунтов (на 55% против монотерапии АСК) именно у больных после КШ без ИК [22].

Влияние клопидогрела в составе ДАТ на окклюзию шунта после КШ с использованием ИК было оценено в исследованиях V.A. Mannacio et al., J.C.J. Sun et al., A. Kulik et al., G. Gao et al. [6, 23–25]. Несколько рандомизированных и нерандомизированных исследований, а также *post hoc* анализы с включением пациентов после КШ не продемонстрировали различий в проходимости венозных шунтов на монотерапии и на ДАТ от 1 мес до 1 года наблюдений [6, 24].

S.V. Deo et al. проанализировали 11 публикаций (5 по рандомизированным исследованиям и 6 по обсервационным), включавших 25 728 пациентов. Показано, что применение ДАТ в послеоперационном периоде снижало риск ранней окклюзии венозного шунта (относительный риск (ОР) 0,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,82, $p=0,02$). Также риск госпитальной или 30-дневной летальности был ниже на фоне приема комбинации АСК + клопидогрел (0,8%), чем на монотерапии АСК (1,9%) ($p<0,0001$), в то время как риски стенокардии или послеоперационного инфаркта миокарда были сопоставимы (ОР=0,60, 95% ДИ 0,31–1,14, $p=0,12$). Однако в группе пациентов на ДАТ зафиксировано больше эпизодов больших кровотечений (ОР=1,17, 95% ДИ 1,00–1,37, $p=0,05$). В объединенном анализе исследований, изучавших КШ без ИК, ДАТ снижает риск периоперационного инфаркта миокарда и окклюзии венозного шунта на 68% (47–71%) и 55% (2–79%) соответственно [22].

Подобные результаты получены в метаанализе A.G. Nocerino et al. Пять рандомизированных исследований включали 958 пациентов с общим количеством шунтов 2919, срок наблюдения составил 1 год

после КШ. Ранние окклюзии диагностированы в 165 (6,5%) шунтах из 2526. Ранняя окклюзия графтов чаще регистрировалась в группе пациентов на монотерапии АСК (105 (7,7%) из 1369) по сравнению с группой, получавшей ДАТ (69 (5%) из 1386; $p=0,005$) (отношение шансов (ОШ) 1,59, 95% ДИ 1,16; 2,17). Примечательно, что в группе пациентов на монотерапии АСК по сравнению с группой на ДАТ чаще наблюдалась окклюзия венозного шунта (91 (10,8%) из 846 против 57 (6,6%) из 860; ОШ 1,70 [1,20; 2,40]; $p=0,003$). Такого эффекта не наблюдалось для артериальных графтов. Кровотечения были у 3,3 и 4,9% пациентов на монотерапии АСК и на ДАТ соответственно [26].

В то же время N. Leon, С.А. Jacevicius в своем метаанализе не приводят убедительных данных в пользу преимущества ДАТ [27]. В метаанализ включены 9 исследований (три исследования подгрупп и 6 обсервационных исследований), и только 1 продемонстрировало преимущество ДАТ, все остальные не показали значимых различий по конечным точкам через год после КШ.

В пилотном исследовании ZEUS одна группа пациентов с ИБС после КШ получала АСК в дозе 75–100 мг/сут, а другая – клопидогрел 75 мг/сут в течение 3 мес с последующим переходом на АСК 75–100 мг/сут. При лечении клопидогрелом у 71% пациентов отсутствовала коронарная симптоматика в течение 2 лет наблюдения, на терапии только АСК таковых пациентов было 30% ($p\leq 0,001$). Частота ОКС у больных, получавших АСК, составила 23%, у пациентов, находившихся на 3-месячной терапии клопидогрелом с последующим переходом на АСК, – 10%. В течение 2 лет наблюдения стенокардия развилась у 47% пациентов на АСК и 19% – на клопидогреле ($p\leq 0,05$). Вероятно, стартовая 3-месячная терапия клопидогрелом создает предпосылки для более успешной вторичной профилактики с использованием АСК [28].

Новые оральные ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов доказали свое преимущество по данным *post hoc* анализов у пациентов с ОКС после КШ. При ретроспективном анализе пациентов в исследовании TRITON-TIMI 38 [29], терапия прасугрелом после КШ ассоциировалась со значительно более низкой 30-дневной летальностью по сравнению с таковой на клопидогреле, но с большим риском послеоперационных кровотечений. Послеоперационный анализ среди пациентов, перенесших КШ, в исследовании PLATO показал, что первичная конечная точка в течение 1 года с одинаковой частотой была достигнута в группах как на терапии клопидогрелом, так и на терапии тикагрелором, но значительное снижение сердечно-сосудистой летальности отмечалось в группе на терапии тикагрелором [30].

Тикагрелор и прасугрел в составе ДАТ?

В связи с растущим интересом к новым ингибиторам рецепторов P2Y₁₂ в составе ДАТ после КШ [20] инициированы несколько исследований для изучения роли тикагрелора и прасугрела после КШ. В одном из исследований – TARGET (тикагрелор в снижении неблагоприятных событий после КШ) анализируется влияние дозы тикагрелора 90 мг 2 раза в день в сравнении с 81 мг АСК 2 раза в день на проходимость шунта через 1 и 2 года после КШ [NCT02053909]. Другие исследования среди ветеранов военных действий анализируют влияние комбинации прасугрела и АСК против АСК на тромбоз шунта через 1 год после КШ [NCT01560780]. Эти исследования продолжаются, их заключительные результаты еще не опубликованы.

Однако не так давно стали известны итоги работ китайских ученых, сравнивающих эффективность тикагрелора 90 мг дважды в день + АСК 100 мг в день, монотерапии АСК 100 мг в день и монотерапии тикагрелора 90 мг дважды в день на проходимость венозных шунтов через год после КШ. В рандомизированное многоцентро-

вое открытое клиническое исследование вошли 500 пациентов (средний возраст 63,6 года; женщин 91 (18,2%)). Проходимость венозного шунта через год после КШ сохранялась у 88,7% больных в группе на терапии тикагрелором + АСК, у 82,8% – в группе на монотерапии тикагрелором и у 76,5% – в группе на монотерапии АСК. Статистически значимые различия наблюдались в группе на терапии тикагрелором + АСК против монотерапии АСК (12,2% (95% ДИ, 5,2–19,2%); $p < 0,001$), тогда как между группами на монотерапии тикагрелором против монотерапии АСК значимых различий не получено (6,3% (95% ДИ, –1,1–13,7%); $p = 0,1$). За весь период наблюдения описано 5 больших кровотечений (3 в группе ДАТ и 2 на монотерапии тикагрелором) [31].

Возможные причины резистентности к аспирину и клопидогрелу после КШ.

Роль полиморфизмов генов резистентности к антитромбоцитарной терапии

Резистентность к АСК является одним из возможных механизмов окклюзии шунтов в ранние сроки после КШ [32]. Влияние АСК на ингибирование агрегационной активности тромбоцитов после КШ может нарушаться у 1/3 больных из-за снижения абсорбции в тонком кишечнике, лекарственного взаимодействия, системного воспаления, увеличения количества тромбоцитов и факторов, способных увеличивать риск окклюзии аутовенозных шунтов [33, 34].

Еще одной причиной резистентности к антитромбоцитарным препаратам являются генетические полиморфизмы [35, 36]. Полиморфизмы представляют собой вариации генов, которые оказывают умеренное влияние на функцию кодированных белков или ферментов. Они могут действовать как фактор риска вместе с наличием известных факторов риска, таких как высокий уровень холестерина, стресс, курение.

Наличие однонуклеотидного полиморфизма гена циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1)

может приводить к синтезу менее чувствительного к АСК белка [37]. Два однонуклеотидных полиморфизма ЦОГ-1 (A842G и C50T), по данным литературы, ассоциированы с резистентностью к АСК у кавказоидов, что не наблюдается в китайской популяции [38].

В исследовании Н. Liu et al. была обнаружена ассоциация С-аллеля полиморфизма rs5277 гена ЦОГ-1 с развитием повышенного риска больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 1544 пациентов с ИБС и поражением левой коронарной артерии после КШ (ОШ 1,590; 95% ДИ 1,103–2,291; $p=0,013$) [39].

Еще один генетический фактор касается тромбоцитарного аденозин-5-дифосфат рецептора P2Y1. АСК в силу блокирующего эффекта тромбоксана A2 приводит к последующему снижению высвобождения АДФ из активированных тромбоцитов и тем самым может оказывать влияние на P2Y1-опосредованный ответ тромбоцитов. Индивидуальные отличия в гене P2Y1 (например, P2Y1 A1622G) могут обуславливать высокую остаточную реактивность тромбоцитов [40]. Однонуклеотидный полиморфизм P1A1/A2, кодирующий гликопротеин IIb/IIIa (ГП), и мутация тромбоксанового рецептора (ТХА2) также могут быть ассоциированы с остаточной реактивностью тромбоцитов и неблагоприятными событиями, по мнению G.E. Cooke et al. [41].

В исследовании Z. Wang et al. с участием 210 пациентов обнаружена ассоциация полиморфизма рецептора ТВХА2-924ТТ с более высоким уровнем агрегации тромбоцитов и концентрацией тромбоксана В2 в моче после КШ без ИК, данный полиморфизм был независимым предиктором остаточной реактивности тромбоцитов. Подобной ассоциации не обнаружено с полиморфизмами P2Y1 (A1622G), P1 A1/A2 и GP1B α (C1018T) [42].

Транзиторная повышенная реактивность тромбоцитов в первые дни после КШ наблюдается у 20–30% пациентов

в США, Германии, Китае [43] и может иметь значение в развитии несостоятельности шунтов, поэтому весьма значимо понимание факторов, способствующих данному явлению.

Однако данные по резистентности к АСК противоречивы. В большом обзоре E.L. Grove et al. ассоциации генетических факторов с повышенной реактивностью тромбоцитов изучались при наличии 50 полиморфизмов 11 генов у 2834 пациентов в 31 исследовании [44]. Наиболее часто изучаемые полиморфизмы: P2Y1 (A1622G), GP IIIa (P1 A1/A2), GP1B α (C1018T), ТВХА2R (T924C), ЦОГ-1 (A842G) или ЦОГ-1 (C50T). Тем не менее однозначных данных о связи данных полиморфизмов с резистентностью к АСК нет.

Исследовательский коллектив под руководством Ю.И. Гринштейна изучал ассоциации носительства редких аллелей полиморфизмов: rs2046934 гена АДФ-рецептора тромбоцитов P2RY12; rs1126643 гена рецептора к коллагену ITGA2; rs5918 гена рецептора к фибриногену ITGB3, rs6065 гена тромбоцитарного рецептора фактора Виллебранда GP1BA, rs4244285 гена цитохрома P450 CYP2C19*2 и rs4986893 гена цитохрома P450 CYP2C19*3 с развитием первичных конечных точек у пациентов после КШ. Выявлено, что у пациентов после КШ при наличии комбинации редких аллелей генов ITGB3 + CYP2C19*2 или CYP2C19*2 + ITGA2, а также редкой аллели гена CYP2C19*2 чаще встречались острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и смерть по сравнению с наличием других генетических комбинаций (гомозиготными генотипами по распространенной аллели, наличием редкой аллели одного гена ITGB3 или ITGA2, комбинациями редких аллелей генов ITGB3 + ITGA2 или ITGB3 + ITGA2 + CYP2C19*2) ($p=0,008$, ОР 4, 95% ДИ 2,19–7,29). Средний период наблюдения составил около 11 мес [45].

Генотипы V фактора свертывания крови FVL и протромбина/фактора II G20210A

чаще встречались у пациентов с тотальной окклюзией сосуда. Тем не менее ни один из изученных полиморфизмов не ассоциировался со смертностью [46]. Данное исследование включало 220 пациентов после КШ и изучало следующие полиморфизмы: ген V фактора G1691A (FVL), протромбин/фактор II G20210A (PT G20210A), ангиотензин I-конвертирующий фермент вставка/делеция (ACE-ins/del).

J.D. Muehlschlegel et al. предложили внести в шкалу EURO-SCORE генетические предикторы, такие как нуклеотидный полиморфизм rs10116277 хромосомы 9p21. По результатам их исследования с участием 846 пациентов после КШ данный полиморфизм был ассоциирован с периоперационным повреждением миокарда, гомозигота по редкому аллелю повышала риск смерти от всех причин (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,7; $p=0,026$). Применение определения риска по шкале EuroSCORE с учетом rs10116277 значительно повышало прогнозирование летальности (ОШ 1,82; 95% ДИ 1,15–2,88; $p=0,01$) [47].

В исследовании С. Pai et al. изучалось влияние полиморфизма C1418T гена тромбомодулина, играющего роль в регуляции воспаления, на ранние исходы после КШ. Не было выявлено ассоциации между данным полиморфизмом и неблагоприятными событиями, однако у носителей редкой аллели данного полиморфизма была более выраженной и продолжительной лихорадка после КШ [48].

A. Stepień et al. продемонстрировали ассоциацию S149R полиморфизма гена E-селектина с неблагоприятными исходами у 152 пациентов после КШ [49]. Также исследователями во главе с A. Wysocka удалось выявить у 70 пациентов ассоциацию полиморфизма C108T гена параоксоназы 1 с риском развития стенокардии и тромбозом шунтов после КШ [50].

Изучена ассоциация полиморфизма V640L (rs6133) в гене P-селектина с резистентностью к АСК у пациентов с ИБС после КШ. P-селектин – молекула адгезии,

опосредующая взаимодействие эндотелиальных клеток или тромбоцитов с лейкоцитами. P-селектин необходим для эффективного рекрутинга нейтрофилов во время острого или хронического воспаления. Повышенная экспрессия P-селектина описана в атеросклеротической бляшке, при сахарном диабете, у пациентов с нестабильной стенокардией, при рестенозе после ангиопластики, после коронароспазма. Однако полиморфизм V640L (rs6133) в гене P-селектина тромбоцитов не был ассоциирован с резистентностью к АСК у 104 пациентов с ИБС после коронарного шунтирования. Редкая аллель T полиморфизма rs6133 не приводила к увеличению рисков неблагоприятных событий в первые 10 дней после КШ [51].

В 2015 г. группа исследователей под руководством А.А. Shah опубликовали результаты полногеномного поиска ассоциаций с тромбозом венозного шунта у 521 пациента с ИБС после КШ. Исследуемая группа со стенозом венозного шунта 50% и более сравнивалась с группой контроля без тромбозов графтов после КШ. Тромбоз шунта был зарегистрирован у 69 пациентов. Семь однонуклеотидных полиморфизмов оказались достоверно ассоциированы с недостаточной проходимость графтов: интронные в генах PALLD (Rs6854137, $P=3,77 \times 10^{-6}$), ARID1B (Rs184074, $P=5,97 \times 10^{-6}$) и TMEM123 (Rs11225247, $P=8,25 \times 10^{-6}$); и межгенные однонуклеотидные полиморфизмы около генов ABCA13 (Rs10232860, $P=4,54 \times 10^{-6}$), RMI2 (Rs9921338, $P=6,15 \times 10^{-6}$), PRM2 (Rs7198849, $P=7,27 \times 10^{-6}$) и TNFSF4 (Rs17346536, $P=9,33 \times 10^{-6}$). Что это за гены? Ген PALLD кодирует белок цитоскелета, который необходим для организации актинового цитоскелета. Белок является компонентом актинсодержащих микрофиламентов и участвует в контроле формы, адгезии и сокращения клеток. ARID1B кодирует белок-компонент комплекса ремоделирования хроматина и может играть роль в активации клеточного цикла.

TMEM123 кодирует рецептор клеточной поверхности, который опосредует гибель клеток. TNFSF4 кодирует цитокин семейства лигандов фактора некроза опухолей. Кодированный белок участвует во взаимодействиях Т-клеточных антиген-презентирующих клеток и обеспечивает адгезию активированных Т-клеток к эндотелиальным клеткам [52].

Многие исследования подтвердили снижение ответа на терапию клопидогрелом у здоровых добровольцев или у пациентов, имеющих аллель CYP2C19*2 или CYP2C19*3, о чем свидетельствуют тромбоцитарные функциональные тесты и увеличение частоты нежелательных событий. Весьма важно, что различие в метаболизме клопидогрела, по-видимому, присутствует не только у гомозиготных пациентов, но и у носителей гетерозиготного генотипа. В связи с этим FDA добавило предупреждение для пациентов с генетическими вариантами гена CYP2C19, которые получают терапию клопидогрелом. Эти пациенты особенно подвержены высокому риску низкого ответа на терапию и, следовательно, увеличению частоты сердечно-сосудистых событий [53].

ABCB1 – это другой ген, которому уделяется внимание как потенциально ответственному за резистентность к клопидогрелу. ABCB1 кодирует эффлюксный транспортер Р-гликопротеина, отвечающий за кишечную абсорбцию пролекарства. Определенный генетический вариант ABCB1 – 3435С-Т был связан с ростом ишемических событий на терапии клопидогрелом [54]. Но не все исследования доказывают связь носительства минорного аллеля данного гена с недостаточным подавлением клопидогрелом АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и клиническими исходами [55].

Параоксоназа 1 (PON1) представляет собой связанный с ЛПВП фермент, который участвует во второй стадии метаболизма клопидогрела. Полиморфизм гена PON1, Q192R влияет на ингибирование

тромбоцитов. Недавние исследования дают противоречивую информацию о связи между полиморфизмом PON1, снижением агрегации тромбоцитов и повышением риска тромботических событий [55].

Резистентность к прасугрелу встречается реже: менее 6% пациентов имеют низкий ответ на поддерживающую дозу прасугрела 10 мг в день. В условиях ЧКВ значительное количество пациентов не достигало адекватного ингибирования тромбоцитов после нагрузочной дозы 60 мг прасугрела, таким образом, подвергаясь повышенному риску серьезных неблагоприятных событий [56]. Однако по сравнению с клопидогрелом метаболизм прасугрела зависит главным образом от ферментов CYP3A4 и CYP2B6 и в меньшей степени от CYP2C9 и CYP2C19.

Тикагрелор в основном метаболизируется с помощью фермента цитохрома CYP3A4, что приводит к более быстрому, сильному и стойкому антиагрегантному эффекту по сравнению с клопидогрелом. На фармакодинамику тикагрелора не влияют генотипы CYP2C19 и ABCB1. Поэтому у пациентов, резистентных к клопидогрелу и прасугрелу, можно эффективно преодолеть низкий ответ на антитромбоцитарную терапию тикагрелором [57].

Заключение

Таким образом, несмотря на успехи в развитии реваскуляризации миокарда сохраняется риск развития нежелательных явлений после КШ, несостоятельности графтов несмотря на вторичную профилактику антитромбоцитарными препаратами. Причины нежелательных сосудистых событий после КШ являются многофакторными. В патогенезе несостоятельности шунта имеют место тромбоз, травма кондукта, надрыв интимы, реактивное воспаление, ассоциированное с влиянием на стенку венозного шунта артериального давления, спазм и гиперплазия. Одной из важных причин тромбоза шунтов является первичная резистентность к антитромбо-

цитарным препаратам, обусловленная генетическими полиморфизмами. В связи с этим представляется возможным включение генетических полиморфизмов в шкалы риска развития неблагоприятных событий для индивидуального подбора антиагрегантной терапии. Однако больших рандомизированных исследований, объективирующих данный подход, к сожалению, нет. Необходимы дальнейшие исследования по изучению причин неблагоприятных сосудистых событий после КИШ и усилия по разработке эффективных программ антитромботической терапии.

Литература [References]

1. Head S.J., Kieser T.M., Valk F., Huysmans H.A., Kappetein A.P. Coronary artery bypass grafting part 1 – the evolution over first 50 years. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (37): 2862–72. DOI: 10.1093/eurheartj/eh330
2. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P., Eldman T.E., Stahle E., Colombo A. et al. Coronary artery bypass graft surgery vs. percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013; 381: 629–38. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
3. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M., O'Brien S.M., Peterson E.D., Kolm P. et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1467–76. DOI: 10.1056/nejmc1206011
4. Olearchyk A.S., Vasilii I.K. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 96: 13–8.
5. Magee M.J., Alexander J.H., Hafley G., Ferguson T.B., Jr., Gibson C.M., Harrington R.A. et al. Prevent IV Investigators Coronary artery bypass graft failure after on-pump and off-pump coronary artery bypass: findings from PREVENT IV. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85: 494–500. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.008
6. Kulik A., Le May M.R., Voisine P., Tardif J.C., Delarochelliere R., Naidoo S. et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) trial. *Circulation.* 2010; 122: 2680–7. DOI: 10.1161/circulationaha.110.978007
7. Verstraete M., Brown B.G., Chesebro J.H., Ekestroms S., Harker L.A., Henderson A.H. et al. Evaluation of antiplatelet agents in the prevention of aorto-coronary bypass occlusion. *Eur. Heart J.* 1986; 7: 4–13. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061955
8. Chardigny C., Jebara V.A., Acar C., Descombes J.J., Verbeuren T.J., Carpentier A. et al. Vasoreactivity of the radial artery. Comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation.* 1993; 88: 1115–27.
9. Waheed A., Klosterman E., Lee J., Mishra A., Narasimha V., Tuma F. et al. Assessing the long-term patency and clinical outcomes of venous and arterial grafts used in coronary artery bypass grafting: a meta-analysis. *Cureus.* 2019; 11 (9): e5670. DOI: 10.7759/cureus.5670
10. Daemen J., Boersma E., Flather M., Booth J., Stables R., Rodriguez A. et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials. *Circulation.* 2008; 118: 1146–54. DOI: 10.1161/circulationaha.107.752147
11. Stone G.W., Kappetein A.P., Sabik J.F., Pocock S.J., Morice M.C., Puskas J. et al. Five-year outcomes after PCI or CABG for left main coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (19): 1820–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1909406
12. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J., Soares P.R., Ribeiro E.E., Pereira A.C. et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation.* 2010; 122: 949–57. DOI: 10.1161/circulationaha.109.911669
13. Tarakji K.G., Sabik J.F., Bhudia S.K., Batizy L.H., Blackstone E.H. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA.* 2011; 305: 381–90. DOI: 10.1001/jama.2011.37
14. Schachner T., Zimmer A., Nagele G., Laufer G., Bonatti J. Risk factors for late stroke after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 130: 485–90. DOI: 10.1016/j.jitcvs.2004.12.038
15. Nabel E.G., Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 54–63. DOI: 10.1056/nejmra1112570
16. Mangano D.T. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N. Eng. J. Med.* 2002; 347: 1309–17. DOI: 10.1056/nejmoa020798
17. Evidence Review Committee Members. Bittl J.A., Baber U., Bradley S.M., Wijeyesundera D.N. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation.* 2016; 134: e156–78. DOI: 10.1161/cir.0000000000000405
18. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascu-

- larization. *Eur. Heart J.* 2019; 40: 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394
19. Wijeyesundera D.N., Beattie W.S., Djaiani G., Rao V., Borger M.A., Karkouti K., Cusimanoet R.J. et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: metaanalysis of randomized and observational studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 872–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.064
 20. Шумков К.В., Лефтерова Н.П., Пак Н.Л., Какучая Т.Т., Смирнова Ю.Ю., Полунина В.М. и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза). *Креативная кардиология.* 2009; 1: 28–50. [Shumkov K.V., Lefterova N.P., Pak N.L., Kakuchaya T.T., Smirnova Yu.Yu., Polunina V.M. et al. Coronary artery bypass grafting under conditions of cardiopulmonary bypass and on a working heart: a comparative analysis of the immediate and long-term results and postoperative complications (cardiac arrhythmias, cognitive and neurological disorders, rheological features and the state of the hemostatic system). *Creative Cardiology.* 2009; 1: 28–50 (in Russ.).]
 21. Wang Y., Chen S., Shi J.-W., Dong N.-G. Benefit and safety of dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting for offpump CABG: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Med. Medical. Res.* 2015; 9 (11): 1–15. DOI: 10.9734/bjmmr/2015/19433
 22. Deo S.V., Dunlay S.M., Shah I.K., Altarabshah S.E., Erwin P.J., Boilson B.A. et al. Dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting: Is there any benefit? A systematic review and meta-analysis. *J. Card. Surg.* 2013; 28 (2): 109–16. DOI: 10.1111/jocs.12074
 23. Mannacio V.A., Di T.L., Antignan A., Amicis V.D., Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study. *Heart.* 2012; 98: 1710–5. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302449
 24. Sun J.C., Teoh K.H., Lamy A., Sheth T., Ellins M.L., Jung H. et al. Randomized trial of aspirin and clopidogrel versus aspirin alone for the prevention of coronary artery bypass graft occlusion: the preoperative aspirin and postoperative antiplatelets in coronary artery bypass grafting study. *Am. Heart J.* 2010; 160: 1178–84. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.07.035
 25. Gao G., Zheng Z., Pi Y., Lu B., Lu J., Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 1639–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.03.104
 26. Nocerino A.G., Achenbach S., Taylor A.J. Meta analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting. *Am. J. Cardiol.* 2013; 112: 1576–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.07.017
 27. Leon N., Jackevicius C.A. Use of aspirin and clopidogrel after coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46: 678–87. DOI: 10.1345/aph.1q692
 28. Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Филоненко И.В., Савченко Е.А. Зилт в сравнении с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий после аортокоронарного шунтирования. Основные результаты исследования ЗЕВС: эффективность препаратов, механизм резистентности к ацетилсалициловой кислоте, ближайшие и отдаленные клинические результаты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (8): 36–43. [Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A., Filonenko I.V., Savchenko E.A. Zyllt and acetylsalicylic acid in coronary atherosclerosis patients after coronary artery bypass graft intervention/ Main results of the ZEUS Study: medication effectiveness, acetylsalicylic acid resistance mechanisms, short and long-term clinical outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2009; 8 (8): 36–43 (in Russ.).]
 29. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., Montalescot G., Ruzyllo W., Gottlieb S. et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2001–15. DOI: 10.1056/nejmoa0706482
 30. Varenhorst C., Alstrom U., Scirica B.M., Hogue C.W., Asenblad N., Storey R.F. et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1623–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.021
 31. Zhao Q., Zhu Y., Xu Zh., Cheng Z., Mei J., Chen X. et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting. a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319 (16): 1677–86. DOI: 10.1001/jama.2018.3197
 32. Wu H., Wang J., Sun H., Wang X., Hu X., Ma W. et al. Preoperative continuation of aspirin therapy may improve perioperative saphenous venous graft patency after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (2): 576–80. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.074
 33. Wang G., Bainbridge D., Martin J., Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth. Analg.* 2009; 109: 320–30. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181aa084c
 34. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю., Ковалев А.В., Суховольский В.Г., Савченко А.А. Клинико-лабораторные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, резистентных к ацетилсалициловой

- кислоте, в периоперационном периоде коронарного шунтирования: результаты открытого проспективного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (3): 265–71.
[Grinshtein Yu.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Yu., Kovalev A.V., Sukhovolsky V.G., Savchenko A.A. Clinical and laboratory features of patients with ischemic heart disease resistant to acetylsalicylic acid in the perioperative period of coronary artery bypass surgery: results of an open prospective study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016; 12 (3): 265–71 (in Russ.).]
35. Голухова Е.З., Рябина М.Н., Булаева Н.И., Григорян М.В., Кубова М.С. Реактивность тромбоцитов на фоне двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий: генетические полиморфизмы и клинические варианты. *Креативная кардиология*. 2013; 2: 15–27.
[Golukhova E.Z., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I., Grigoryan M.V., Kubova M.Ch. Platelet reactivity on the background of dual antiplatelet therapy after coronary artery stenting: genetic polymorphisms and clinical variants. *Creative Cardiology*. 2013; 2: 15–27 (in Russ.).]
 36. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А., Сергиенко Т.Н., Репин А.Н. Резистентность к Клопидогрелу и полиморфизмы генов P2RY12 и GPIIIA у больных хронической ишемической болезнью сердца. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (8): 29–31.
[Rebrova T.Yu., Muslimova E.F., Afanasyev S.A., Sergienko T.N., Repin A.N. Clopidogrel resistance and P2RY12 and GPIIIA gene polymorphisms in patients with chronic ischemic heart disease. *Clinical Medicine*. 2013; 91 (8): 29–31 (in Russ.).]
 37. Halushka M.K., Halushka P.V. Why are some individuals resistant to the cardioprotective effects of aspirin? Could it be thromboxaneA 2? *Circulation*. 2002; 105: 1620–2. DOI: 10.1161/01.cir.0000015422.86569.52
 38. Li Q., Chen B.L., Ozdemir V., Ji W., Mao Y.M., Wang L.C. et al. Frequency of genetic polymorphisms of COX1, GPIIIa and P2Y1 in a Chinese population and association with attenuated response to aspirin. *Pharmacogenomics*. 2007; 86: 577–86. DOI: 10.2217/14622416.8.6.577
 39. Liu H., Xu Z., Sun C., Gu D., Teng X., Zhao Y. et al. A variant in COX-2 gene is associated with left main coronary artery disease and clinical outcomes of coronary artery bypass grafting. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 1–6. DOI: 10.1155/2017/2924731
 40. Jefferson B.K., Foster J.H., McCarthy J.J., Ginsburg G., Parker A., Kottke-Marchant K. et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am. J. Cardiol*. 2005; 95: 805–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.045
 41. Cooke G.E., Bray P.F., Hamlington J.D., Pham D.M., Goldschmidt-Clermont P.J. PLA2 polymorphism and efficacy of aspirin. *Lancet*. 1998; 351: 1253. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)79320-x
 42. Wang Z., Gao F., Men J., Yang J., Modi P., Wei M. Polymorphisms and high on-aspirin platelet reactivity after off-pump coronary artery bypass grafting. *Scand. Cardiovasc. J*. 2013; 47 (4): 194–9. DOI: 10.3109/14017431.2013.800640
 43. Wang Z., Gao F., Men J., Ren J., Modi P., Wei M. Aspirin resistance in off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2012; 41 (1): 108–12. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.04.021
 44. Grove E.L., Hvas A.M., Mortensen S.B., Larsen S.B., Kristensen S.D. Effect of platelet turnover on whole blood platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J. Thromb. Haemost*. 2011; 9: 185–91. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04115.x
 45. Grinshtein Y.I., Kosinova A.A., Grinshtein I.Y., Subbotina T.N., Savchenko A.A. The prognostic value of combinations of genetic polymorphisms in the ITGB3, ITGA2, and CYP2C19*2 genes in predicting cardiovascular outcomes after coronary bypass grafting. *Test. Mol. Biomarkers*. 2018; 22 (4): 259–65. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0177
 46. Emiroglu O., Durdu S., Egin Y., Akar A.R., Alakoc Y.D., Zaim C. et al. Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery. *J. Cardiothorac. Surg*. 2011; 6: 120. DOI: 10.1186/1749-8090-6-120
 47. Muehlschlegel J.D., Liu K.-Y., Perry T.E., Fox A.A., Collard C.D., Shernan S.K. et al. Body and CABG genomics investigators. chromosome 9p21 variant predicts mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2010; 122: S60–5. DOI: 10.1161/circulationaha.109.924233
 48. Pai C.C., Lin Y.W., Tsai Y.T., Loh S.H., Lin C.Y., Lin C.S. et al. A thrombomodulin gene polymorphism (C1418T) is associated with early outcomes in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with a conventional cardiopulmonary bypass during hospitalization. *Medicines (Basel)*. 2017; 23; 4 (2): E22. DOI: 10.3390/medicines4020022
 49. Stępień E., Krawczyk S., Kapelak B., Sobczyński R., Stoliński J., Wypasek E. et al. Effect of the E-selectin gene polymorphism (S149R) on platelet activation and adverse events after coronary artery surgery. *Arch. Med. Res*. 2011; 42 (5): 375–81. DOI: 10.1016/j.arcmed.2011.07.007
 50. Wysocka A., Cybulski M., Berbeć H., Wysokiński A., Stażka J., Zapolski T. Prognostic value of paraoxonase 1 in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery. *Med. Sci. Monit*. 2014; 20: 594–600. DOI: 10.12659/MSM.890025
 51. Косинова А.А., Монгуш Т.С., Гончаров М.Д., Субботина Т.Н., Семашенко К.С., Кочмарева Г.Ю., Гринштейн Ю.И. Изучение ассоциации полиморфизма V64OL (rs6133) в гене P-селектина с резистентностью к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (3): 343–8.
[Kosinova A.A., Mongush T.S., Goncharov M.D., Subbotina T.N., Semashchenko K.S., Kochmareva G.Yu., Grinshtein Yu.I. A study of the associa-

- tion of V64OL polymorphism (rs6133) in the P-selectin gene with acetylsalicylic acid resistance in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15 (3): 343–8 (in Russ.)]
52. Shah A.A., Haynes C., Craig D.M., Sebek J., Grass E., Abramson K. et al. Genetic variants associated with vein graft stenosis after coronary artery bypass grafting. *Heart Surg. Forum*. 2015; 18 (1): E1–5. DOI: 10.1532/hhf.1214
 53. Simon T., Verstuylt C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Méneveau N. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (4): 363–75. DOI: 10.1056/nejmoa0808227
 54. Wallentin L., James S., Storey R.F., Armstrong M., Barratt B.J., Horrow J. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010; 376: 1320–8. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)61274-3
 55. Marchini J.F.M., Pinto M.R., Novaes G.C., Badran A.V., Pavão R.B., Figueiredo G.L. et al. Decreased platelet responsiveness to clopidogrel correlates with CYP2C19 and PON1 polymorphisms in atherosclerotic patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2017; 50 (1): e5660. DOI: 10.1590/1414-431x20165660
 56. Bonello L., Pansieri M., Mancini J., Bonello R., Maillard L., Barnay P. et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (5): 467–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.04.017
 57. Teng R. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic profile of the oral antiplatelet agent ticagrelor. *Clin. Pharmacokin.* 2012; 51 (5): 305–18. DOI: 10.1097/MCA.0b013e328360efd3