

Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства?

Бондаренко И.З., Ширшина И.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда прочно заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Но все достижения эндоваскулярного лечения не были бы столь эффективны и безопасны без применения дезагрегантов, являющихся обязательным медикаментозным сопровождением эндоваскулярного вмешательства. Эффективность антитромботической терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД) снижена по сравнению с общей популяцией, что влияет на прогноз чрескожного вмешательства (ЧКВ). По-видимому, это связано с тем, что при СД имеются свои особенности клеточного гемостаза, зависящие от степени и длительности декомпенсации углеводного обмена. В данной статье рассматриваются факторы, влияющие на механизмы тромбообразования у пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; гемостаз; ишемическая болезнь сердца; функции тромбоцитов

Thrombogenesis and governing factors of cardiovascular intervention in diabetes mellitus

Bondarenko I.Z., Shirshina I.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular intervention for myocardial revascularization dominates modern treatment of ischaemic heart disease (IHD). Current efficiency and safety of this method could never be achieved without the development of antiplatelet agents that provide indispensable protection for endovascular interventions. However, antithrombotic therapy is generally less effective in diabetes mellitus (DM), affecting prognosis for transcatheter intervention. This trend is probably due to alteration of cellular homeostasis during hyperglycemia and correlates with its severity and persistence. This paper addresses modern understanding of factors affecting thrombogenesis in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus; haemostasis; ischaemic heart disease; platelet functions

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-95>

Согласно современным рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), первичной и вторичной профилактикой развития сердечно-сосудистых осложнений является долгосрочная терапия лекарственными препаратами, ингибирующими функцию тромбоцитов. Нарушения в системе тромбоцитарного гемостаза являются ключевыми факторами в развитии острых ишемических расстройств у пациентов с сахарным диабетом (СД), имеющих сердечно-сосудистую патологию. Наряду с общими принципами тромбообразования в его патогенез вовлечены механизмы, взаимосвязанные с нарушением углеводного обмена: гипергликемия, дефицит инсулина и инсулинорезистентность, метаболические и клеточные нарушения [1]. Эти механизмы увеличивают риск тромбообразования и вероятность развития острого коронарного синдрома (ОКС) (рис. 1). При этом прогноз последнего достоверно хуже в сравнении с пациентами с ИБС, не имеющими СД [2].

Хроническая гипергликемия играет собственную роль в нарушении функции тромбоцитов. В норме образова-

ние тромбоцитарного сгустка проходит 4 стадии: спазм поврежденной артерии, адгезия и агрегация тромбоцитов, ретракция зарождающегося тромба. Его морфологический субстрат формируют тромбин и сериновая протеаза. Последняя регулирует агрегацию тромбоцитов через экспрессию G-протеинсвязанной протеазы-1 (PAR-1). В условиях повышенного уровня глюкозы в крови, в том числе за счет осмотического действия, происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением концентрации медиаторов, стимулирующих их активацию — протеинкиназы C и PAR-1, что приводит к чрезмерному образованию тромбина, изменению структуры кровяных пластинок и повышению их адгезивных свойств [3]. При этом постепенно повышается уровень Р-селектина, крупной молекулы, экспрессируемой тромбоцитами, что приводит к развитию тромбоцитарно-лейкоцитарной адгезии. У лиц со стабильными формами ИБС Р-селектин повышен, достигая максимальной концентрации в случае развития ОКС [4]. У пациентов с СД

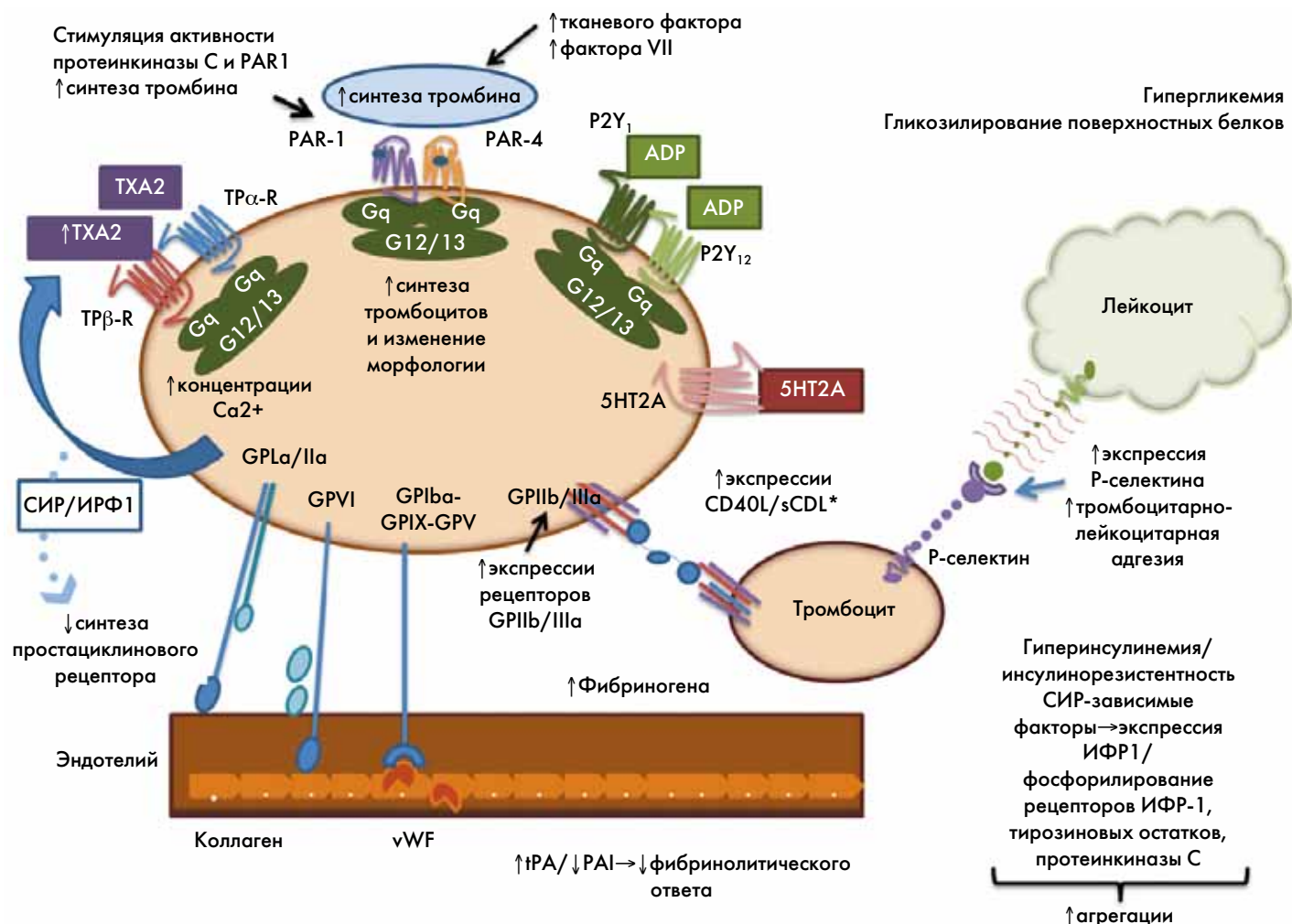


Рис. 1. Изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при сахарном диабете.

ADP – индуктор агрегации тромбоцитов АДФ

TXA2 – индуктор агрегации тромбоцитов тромбоксан A2

5HT2A – индуктор агрегации тромбоцитов серотонин

СИР – цитоплазматический белок, субстрат инсулинового рецептора

tPA – тканевой активатор плазминогена

PAI – ингибитор активатора плазминогена 1 типа

ИФР1 – инсулиноподобный фактор роста

*CD40L – член суперсемейства фактора некроза опухолей, существует в 2 формах: мембраносвязанной и растворимой (sCD40L).

Продуктируется активированными Т-лимфоцитами, тромбоцитами, а также макрофагами и другими клетками, в том числе и негемопоэтическими (гладкомышечными, эндотелиальными и др.). Лиганд CD40 (CD40L) посредством рецепторов к CD40 позволяет тромбоцитам присоединяться к макрофагам, Т-лимфоцитам и эндотелиальным клеткам. Связывание CD40L с гладкомышечными клетками способствует снижению содержания коллагена в атеросклеротической бляшке, приводя, очевидно, к ее нестабильности. CD40L через гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa позволяет тромбоцитам присоединять другие тромбоциты, что ведет к стабилизации тромбоцитарного тромба.

даже в отсутствие ИБС концентрация Р-селектина превышает нормальный уровень и зависит от длительности заболевания.

При хронической гипергликемии меняется не только морфология тромбоцитов, но и ускорена их продукция. Соответственно, концентрация ретикулярных форм, менее устойчивых к внешним воздействиям, также увеличена [5]. Эти данные согласуются с результатами пилотного клинического исследования, проведенного S. Guthikonda и соавт. [6], показавшего, что чем выше процент циркулирующих ретикулярных тромбоцитов, тем ниже чувствительность к основным составляющим

сопровождающей двойной антитромботической терапии, как к аспирину, так и к клопидогрелу.

Дефицит инсулина и инсулинорезистентность. Если при СД1 типа (СД1) происходит аутоиммунное разрушение β -клеток поджелудочной железы и возникает абсолютный дефицит секреции инсулина, то для СД2 типа (СД2), составляющего 90–95% всех случаев диабета, характерны резистентность к действию инсулина и компенсаторная реакция в виде его гиперсекреции. В итоге формируется инсулинорезистентное состояние, которое влияет на изменение функции тромбоцитов с помощью различных механизмов [7, 8].

Один из них связан с субстратом инсулинового рецептора (СИР), крупного цитоплазматического белка. Ранее предполагалось, что он является специфическим только для инсулина, но в последние годы доказано, что СИР представляет собой основу для многих рецепторных систем, в том числе для инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), сходного по структуре с проинсулином. Инсулиноподобным этот гормон назван в связи со способностью активизировать поглощение глюкозы мышечной и жировой тканью, аналогично инсулину. *In vitro* тромбоциты не только экспрессируют СИР и ИФР-1, но и стимулируют фосфорилирование рецепторов ИФР-1, тирозиновых остатков СИР и протеинкиназы С. Этот процесс является дозозависимым: чем выше инсулинорезистентность, тем более выражено влияние СИР и ИФР-1 на повышение агрегационных свойств тромбоцитов.

Другим инсулин-опосредованным механизмом, влияющим на создание аномальной структуры тромбоцита при СД, является повышение концентрации внутриклеточного кальция и его ионизация [9]. В норме ионизированный кальций через активизацию таких ферментов, как фосфолипазы С и А запускает каскад арахидоновой кислоты с последующим образованием тромбоксана и простациклина (простагландина I₂). В условиях инсулинорезистентности и относительного дефицита инсулина его взаимодействие с тромбоцитами через СИР и ИФР-1 уменьшает экспрессию простациклинового рецептора [7, 8]. При этом нарушается равновесие между простациклином, мощным ингибитором агрегации тромбоцитов и стимулятором их агрегации тромбоксаном в пользу последнего.

Значение инсулинорезистентности в развитии дисфункции тромбоцитов продемонстрировано на примере тиазолидиндионов: розиглитазон увеличивает чувствительность тромбоцитов к секретируемому эндотелием монооксиду азота и уменьшает экспрессию Р-селектина [10, 11], тем самым подтверждая гипотезу, что польза от снижения уровня глюкозы зависит от пути, которым это было достигнуто.

Метаболические и клеточные нарушения, сопутствующие СД.

СД2 ассоциируется с целым рядом метаболических состояний, таких как дислипидемия, ожирение, системное воспаление.

Типичное для СД нарушение липидного профиля по типу «диабетической триады» проявляется гипертриглицеридемией, а также повышением уровней липопротеидов очень низкой плотности. В структуру последней входит аполипопротеин Е, сходный по своим физико-химическим свойствам с плазминогеном, что дает ему возможность препятствовать образованию плазмينا из плазминогена конкурентным способом и уменьшать фибринолитический ответ на образование внутрисосудистого тромба [12]. В свою очередь, выраженность диабетической дислипидемии тесно связана с гиперинсулинемией, в условиях которой происходит усиление

липолиза в жировой ткани и растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов.

Ожирение, особенно висцеральное, — частый спутник СД. При ожирении количество и средний объем тромбоцитов существенно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный индекс массы тела. Помимо этого, пептидный гормон жировой ткани лептин, количество которого зависит от выраженности ожирения, усиливает адгезию тромбоцитов посредством лептиновых рецепторов [13].

Результаты многочисленных исследований позволили сформулировать гипотезу тесной связи тромбоцитарной окклюзии артерий вследствие формирования или повреждения атеросклеротической бляшки и факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), С-реактивный протеин, интерлейкин-6. Эти факторы влияют на свертывающую систему крови через экспрессию рецептора тромбоцитов Fc γ RIIA [13]. У пациентов с СД, даже в отсутствие ИБС уровни маркеров воспаления повышены. В таких условиях чрезмерное образование оксидантов — супероксидных анионов — приводит к подавлению синтеза антиоксидантов, в том числе тромбоцитарных, и к экспрессии интегринов адгезии тромбоцитов — Р-селектина, а также поверхностных протеинов и гликопротеинов (ГП): Ib и IIb/IIIa.

Повышенная реактивность тромбоцитов — не единственная причина атеротромботических осложнений, нарушены и другие звенья гемостаза. Аномалии прокоагуляции, такие как повышенный синтез факторов коагуляции в плазме крови (фактор VII и тромбин) и коагулянтов, сконцентрированных в зоне повреждения (тканевой фактор), избыточное снижение уровня эндогенных антикоагулянтов (протеин С и тромбомодулин), а также усиление синтеза ингибитора фибринолиза повышают риск тромбообразования у пациентов с СД [14, 15].

Таким образом, при СД система гемостаза характеризуется дисрегуляцией целого ряда сигнальных путей как со стороны взаимодействия рецептора и поверхностной мембраны клеток свертывающей системы крови, так и со стороны последующих внутриклеточных изменений. При этом сам тромбоцит чрезвычайно изменчив и зависит не только от наследственных, но и приобретенных факторов, где существенную роль играет хроническая гипергликемия и ее последствия. Очевидно, что эти процессы влияют на более высокую вероятность развития ОКС и худший его прогноз, а также недостаточную эффективность стандартной антиагрегантной терапии у пациентов с СД.

Проблема резистентности к антитромботической терапии у больных СД

Одним из обязательных компонентов антитромботической терапии после чрескожного вмешательства (ЧКВ) является клопидогрел, антагонист аденозиновых рецепторов (АДФ). Дезагрегантная эффективность препарата обеспечивается окислением пролекарства и превращением

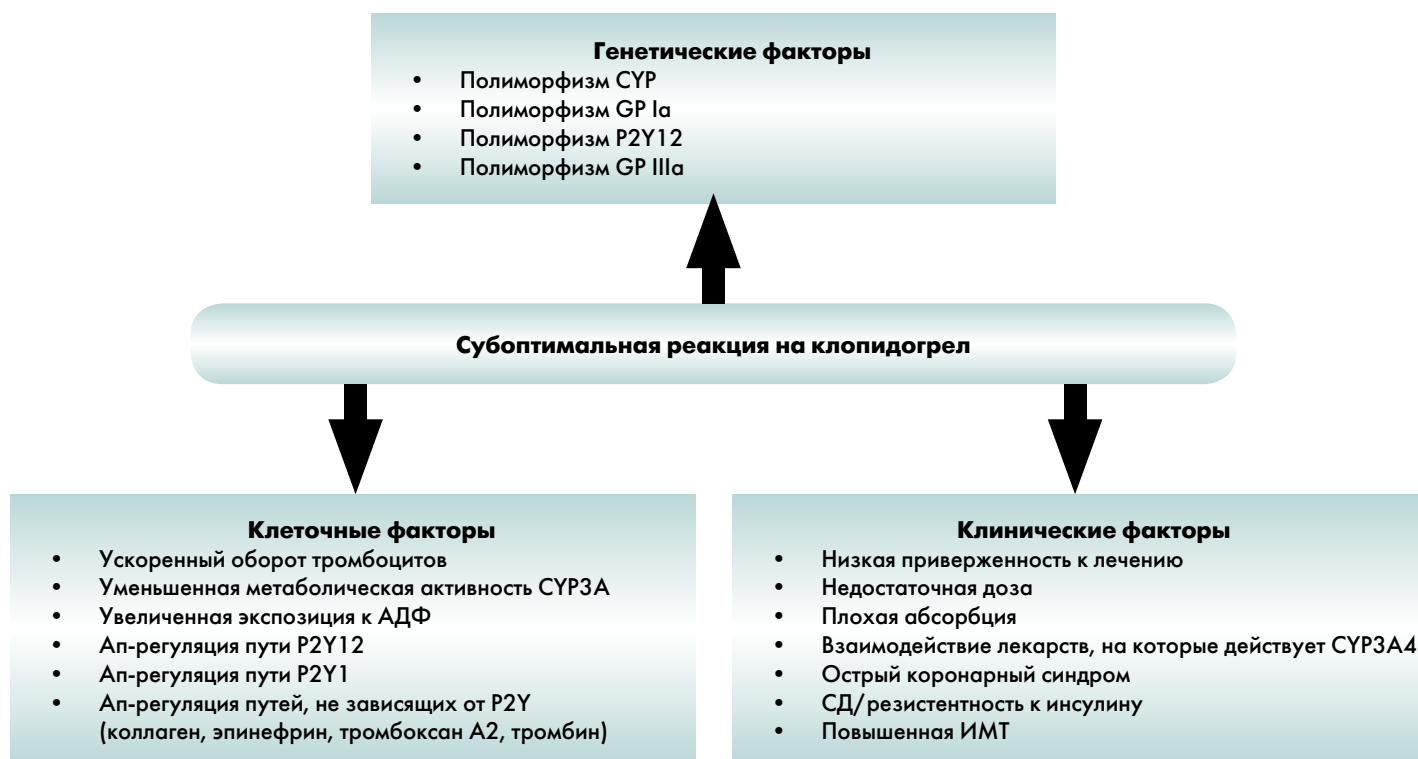


Рис. 2. Механизмы, влияющие на индивидуальную вариабельность реакции на клопидогрел [20].

его ферментами системы CYP в активный метаболит. Активный метаболит селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцита и участвует в активизации гликопротеинового рецепторного комплекса IIb/IIIa, что приводит к утрате способности тромбоцитов «отвечать» на стимуляцию АДФ. Уже в течение нескольких часов после приема клопидогрела происходит значительное торможение агрегации тромбоцитов. Ингибирующий эффект нарастает постепенно, достигая максимума через 3–7 дней. После прекращения приема клопидогрела агрегация тромбоцитов постепенно увеличивается и возвращается к исходному уровню через 5–7 дней после приема последней дозы [16, 17].

В литературе накапливается все больше доказательств того, что высокая резидуальная активность тромбоцитов, определенная *in vitro*, у пациентов, получающих дезагреганты, сопровождается риском таких нежелательных явлений, как тромбоз стента и смерть от сердечно-сосудистых событий [18]. В исследовании RECLOSE (Low Responsiveness to Clopidogrel and Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stent Thrombosis) у лиц с лабораторной резистентностью к клопидогрелу частота тромбоза стента оказалась значительно выше (5/45; 11,1%), чем у больных, чувствительных к действию антиагрегантов (12/570; 2,1%; $p < 0,0001$). При многофакторном анализе резистентность к компонентам антитромботической терапии (как к ацетилсалициловой кислоте, так и к клопидогрелу) оказалась независимым предиктором тромбоза покрытых стентов (ОР — 3,18; 95% ДИ 1,14–8,83; $p = 0,027$) и комбинированной вторичной конечной точки (ОР — 2,94; 95% ДИ 1,16–7,41; $p = 0,022$) [19]. Рассматриваются как генетические, так и иные причины индивидуальной резистентности к данному препарату (рис. 2)

Одним из путей решения проблемы преодоления резистентности к клопидогрелу рассматривалось увеличение его дозы. В исследовании OPTIMUS (Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus Study) изучалось влияние удвоенной дозы клопидогрела (150 мг) в сравнении со стандартной (75 мг) у пациентов с СД2, имеющих стабильные формы ИБС. Оценивалась АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов последовательно через 3 и 30 суток *in vitro*. В группе пациентов, принимающих клопидогрел в дозе 150 мг, активность тромбоцитов значительно снизилась по сравнению со стандартной терапией [20]. Изучение эффективности и безопасности антиагрегантной терапии с высокими поддерживающими дозами проводилось в многоцентровом исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety), где в течение двух лет было скринировано 5429 пациентов из 83 центров США и Канады (из них 45% имели СД). Реактивность тромбоцитов по отношению к P2Y12 (PCT) определялась с помощью теста VerifyNow через 12–24 ч. после ЧКВ [21]. PCT измерялась в единицах PRU (P2Y12 reaction units). Пациенты с высокой PCT ($PRU \geq 230$), составившие 40,8%, рандомизировались в отношении 1:1 на получение клопидогрела в нагрузочной дозе 600 мг в первые сутки после ЧКВ, затем по 150 мг в сутки в течение 6 месяцев или 300 мг с последующей дозой 75 мг в сутки. Дополнительную группу исследования составили случайно отобранные пациенты с нормальной PCT. Все участники принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–162 мг в сутки. В этом крупнейшем на сегодняшний день исследовании, проведенном с участием резистентных к клопидогрелу пациентов, удвоение дозы препарата не привело к улучшению клинических исхо-

дов эндоваскулярного лечения. В то же время, частота массивных и умеренных кровотечений в зависимости от дозы препарата достоверно не различалась. Результаты GRAVITAS позволили сделать 2 вывода:

- эффективная стратегия преодоления резистентности к клопидогрелу пока не установлена;
- коррекция оптимальной дозы клопидогрела возможна после лабораторной оценки индивидуальной агрегации тромбоцитов.

Однако, исследование ARCTIC (The Assessment by a Double Randomization of a Conventional Antiplatelet Strategy versus a Monitoring-guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and of Treatment Interruption versus Continuation One Year after Stenting), результаты которого доложены на сессии Американской Ассоциации Сердца в 2012 г., поставило под сомнение целесообразность определения реактивности тромбоцитов у конкретного пациента непосредственно перед стентированием коронарных артерий [22]. В исследование было включено 2440 пациентов, которым планировалась проведение эндоваскулярной реваскуляризации миокарда. Сравнивались 2 стратегии применения антитромботической терапии: «прикроватное мониторирование» посредством импедансной агрегометрии, т.е. с использованием метода VerifyNow с картриджами для P2Y₁₂ и АСК, и стандартная двойная антитромботическая терапия без оценки функции тромбоцитов. В первой группе при выявлении высокой реактивности тромбоцитов проводилось усиление дезагрегантной терапии (увеличивалась доза клопидогрела или назначался прасутрел в нагрузочной дозе совместно с ингибиторами IIb/IIIa гликопротеинов). Согласно исследованию ARCTIC, дополнительное подавление активности тромбоцитов у «резистентных» больных

не привело к достоверному улучшению клинических исходов: частота тромбоза стента или экстренная реваскуляризация миокарда достоверно не различались между группами (4,9% в группе мониторинга, 4,6% – в группе обычного лечения, $p=0,10$). Достоверно не различались группы и по количеству больших кровотечений. Таким образом, пока не доказано, что индивидуальная оценка функции тромбоцитов поможет предотвратить сердечно-сосудистые осложнения, возникающие в ходе эндоваскулярного лечения. В то же время, экстраполировать эти выводы на популяцию пациентов с СД преждевременно.

Заключение

Внедрение в клиническую практику интервенционного лечения открыло новые возможности для пациентов с СД, имеющих тяжелые формы ИБС. Антиагрегантная терапия клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой существенно снизила частоту развития атеротромбоза в стенте. Однако ее эффективность существенно зависит не только от наличия резистентности к дезагрегантам, но и процессов гемостаза, связанных с нарушением углеводного обмена. Вероятно, в последующем, для определения степени риска возникновения неблагоприятных событий у пациентов с СД, получающих антиагрегантную терапию, будет необходимо проведение комплексных генетических и фармакогенетических исследований, в том числе с использованием современных молекулярных технологий.

Авторы декларируют отсутствие конфликта (двойственности) интересов при написании данной статьи.

Список литературы

1. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2005 Feb;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
2. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*. 2005 Feb;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
3. Winocour PD, Watala C, Perry DW, Kinlough-Rathbone R.L. Decreased platelet membrane fluidity due to glycation or acetylation of membrane proteins. *Thromb Haemost*. 1992;68:577–582.
4. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2003;92(11):1362–1365. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.08.033>
5. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation*. 1990;20(2Part1):166–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb02264.x>
6. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arian M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 Aug 26;52(9):743–749. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.031>
7. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):528–530. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1942>
8. Hunter RW, Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(12):2123–2130. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x>
9. Ishida M, Ishida T, Ono N, Matsuura H, Watanabe M, Kajiyama G, et al. Effects of Insulin on Calcium Metabolism and Platelet Aggregation. *Hypertension*. 1996 August 1, 1996;28(2):209–212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.28.2.209>

10. Randriamboavonjy V, Pistrosch F, Bölc B, Schwinger RHG, Dixit M, Badenhoop K, et al. Platelet Sarcoplasmic Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and μ -Calpain Activity Are Altered in Type 2 Diabetes Mellitus and Restored by Rosiglitazone. *Circulation*. 2008 January 1, 2008;117(1):52–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719807>
11. Sibbing D, von Beckerath O, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Impact of Body Mass Index on Platelet Aggregation After Administration of a High Loading Dose of 600 mg of Clopidogrel Before Percutaneous Coronary Intervention. *The American journal of cardiology*. 2007;100(2):203–205. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.081>
12. de Man FH, Nieuwland R, van der Laarse A, Romijn F, Smelt AHM, Gevers Leuven JA, et al. Activated platelets in patients with severe hypertriglyceridemia: effects of triglyceride-lowering therapy. *Atherosclerosis*. 2000;152(2):407–414. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00485-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00485-2)
13. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, Aydin A, Leff L, Harrison MJ, et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fc γ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(2):384–388. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.23200>
14. Stratmann B, Tschoepe D. Pathobiology and cell interactions of platelets in diabetes. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005 February 1, 2005;2(1):16–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.3132/dvdr.2005.001>
15. Creager MA, Lüscher TF, of pwta, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. *Circulation*. 2003 September 23, 2003;108(12):1527–1532. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000091257.27563.32>
16. Boyden TF, Nallamothu BK, Moscucci M, Chan PS, Grossman PM, Tsai TT, et al. Meta-Analysis of Randomized Trials of Drug-Eluting Stents Versus Bare Metal Stents in Patients With Diabetes Mellitus. *The American journal of cardiology*. 2007;99(10):1399–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.12.069>
17. O'Donoghue M, Wiviott SD. Clopidogrel Response Variability and Future Therapies: Clopidogrel: Does One Size Fit All? *Circulation*. 2006 November 28, 2006;114(22):e600–e6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.643171>
18. Marcucci R, Gori AM, Panicia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, et al. Cardiovascular Death and Nonfatal Myocardial Infarction in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving Coronary Stenting Are Predicted by Residual Platelet Reactivity to ADP Detected by a Point-of-Care Assay: A 12-Month Follow-Up. *Circulation*. 2009 January 20, 2009;119(2):237–242. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636>
19. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, Valenti R, Moschi G, Panicia R, et al. Incidence and Clinical Impact of Dual Nonresponsiveness to Aspirin and Clopidogrel in Patients With Drug-Eluting Stents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008 8/26/;52(9):734–349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.032>
20. Angiolillo DJ, Shoemaker SB, Desai B, Yuan H, Charlton RK, Bernardo E, et al. Randomized Comparison of a High Clopidogrel Maintenance Dose in Patients With Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: Results of the Optimizing Antiplatelet Therapy in Diabetes Mellitus (OPTIMUS) Study. *Circulation*. 2007 February 13, 2007;115(6):708–716. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667741>
21. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: The gravitas randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(11):1097–1105. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.290>
22. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(22):2100–2109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>

Бондаренко Ирина Зиятовна

д.м.н., гл.н.с. отделения интервенционной кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ширшина Ирина Александровна

аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: ia86@mail.ru