



Пронько Т.П. ✉, Снежицкий В.А., Копыцкий А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Анализ факторов высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов при приеме клопидогрела в подострый период инфаркта миокарда

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, редактирование – Пронько Т.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование статьи, критические замечания – Снежицкий В.А.; статистическая обработка данных, редактирование – Копыцкий А.В.

Подана: 13.09.2023

Принята: 04.12.2023

Контакты: tanya_pronko@mail.ru

Резюме

Цель. Оценка факторов, определяющих высокую и низкую остаточную реактивность тромбоцитов (ВОРТ и НОРТ) при приеме клопидогрела у пациентов в подострый период инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. Обследовано 405 пациентов с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, 322 мужчины и 83 женщины. Группа 1 – пациенты с НОРТ – 37 человек, группа 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов – 263 человека, группа 3 – пациенты с ВОРТ – 105 человек. Исследования проводились на 12–14-е сутки ИМ: агрегометрия на агрегометре Multiplate (Германия) с несколькими индукторами агрегации, общий анализ крови и тромбоцитарные индексы на гемоанализаторе Sysmex XS-500i (Япония), определение растворимого лиганда CD40 (sCD40L) и sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 145 человек на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия), эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) методом реовазографии на «Импекард-М» (Беларусь) у 345 человек.

Результаты. При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta = -0,36$, 95% ДИ $-0,58 - -0,16$; $p = 0,0006$); продолжительность ИБС ($\beta = -0,4$, 95% ДИ $-0,76 - -0,04$; $p = 0,028$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ($\beta = 0,32$, 95% ДИ $0,17 - 0,47$; $p = 0,00003$); количество лейкоцитов ($\beta = 1,22$, 95% ДИ $0,23 - 2,21$; $p = 0,015$); количество тромбоцитов ($\beta = 0,06$, 95% ДИ $0,038 - 0,083$; $p < 0,000001$); тромбоцит ($\beta = 54,4$, 95% ДИ $32,3 - 76,5$; $p = 0,000002$); TRAP-test ($\beta = 0,4$, 95% ДИ $0,33 - 0,46$; $p < 0,000001$). Для определения вероятности развития ВОРТ и НОРТ были построены уравнения множественной бинарной логистической регрессии.

Выводы. Маркерами ВОРТ являются индекс массы тела (ИМТ), курение, СОЭ, количество тромбоцитов и TRAP-test (чувствительность – 74,5%, специфичность – 74,3%, точность – 74,3%, площадь под ROC-кривой – 0,819 (95% ДИ $0,772 - 0,867$) для данной модели). Маркерами НОРТ являются ИМТ, количество тромбоцитов, ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), уровень холестерина и ЭЗВД

(чувствительность – 79,17%, специфичность – 78,15%, точность – 78,23%, площадь под ROC-кривой – 0,794 (95% ДИ 0,697–0,892) для данной модели).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, клопидогрел, реактивность тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, подострый период

Pronko T. ✉, Snezhitskiy V., Kapytski A.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Analysis of Factors of High and Low Platelet Residual Reactivity During Clopidogrel Treatment in the Subacute Period of Myocardial Infarction

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design, data collection, data analysis and interpretation, text writing, editing – Pronko T.; the concept and design of the study, editing the article, critical remarks – Snezhitskiy V.; statistical data processing, editing – Kapytski A.

Submitted: 13.09.2023

Accepted: 04.12.2023

Contacts: tanya_pronko@mail.ru

Abstract

Purpose. Evaluation of markers that determine high and low residual platelet reactivity (HRPR and LRPR) when taking clopidogrel in patients in the subacute period of myocardial infarction (MI).

Materials and methods. 405 patients with MI aged 31 to 74 years, 322 men and 83 women, were examined. Group 1 – patients with LRPR – 37 people, group 2 – patients with optimal platelet reactivity – 263 people, group 3 – patients with HRPR – 105 people. Studies were carried out on the 12–14th day of MI: aggregometry on the Multiplate aggregometer (Germany) with several aggregation inducers, blood test and platelet indices on the Sysmex XS-500i hem analyzer, Japan, determination of soluble CD40 ligand (sCD40L) and sP-selectin, von Willebrand factor (VWF) and endothelin-1 – in 145 people on the enzyme immunoassay analyzer Sunrise TECAN, Austria, endothelium-dependent vasodilation (EDVD) by the method of rheovasography on "Impekard-M" (Belarus) in 345 people.

Results. When conducting a one-way linear regression analysis, the following factors were identified that independently affect the value of the ADP-test: age ($\beta = -0.36$, 95% CI $-0.58 - -0.16$; $p = 0.0006$); duration of CAD ($\beta = -0.4$, 95% CI $-0.76 - -0.04$; $p = 0.028$); erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($\beta = 0.32$, 95% CI $0.17 - 0.47$; $p = 0.00003$); white blood cell count ($\beta = 1.22$, 95% CI $0.23 - 2.21$; $p = 0.015$); platelet count ($\beta = 0.06$, 95% CI $0.038 - 0.083$; $p < 0.000001$); thrombocrit ($\beta = 54.4$, 95% CI $32.3 - 76.5$; $p = 0.000002$); TRAP-test ($\beta = 0.4$, 95% CI $0.33 - 0.46$; $p < 0.000001$). Multiple binary logistic regression equations were constructed to determine the probability of developing HRPR and LRPR.

Conclusions. HRPR markers are body mass index (BMI), smoking, ESR, platelet count and TRAP-test (sensitivity – 74.5%, specificity – 74.3%, accuracy – 74.3%, area under the ROC-curve – 0.819 (95% CI 0.772–0.867) for this model). LRPR markers are BMI, platelet count, platelet distribution width (PDW), cholesterol level and EDVD (sensitivity – 79.17%,

specificity – 78.15%, accuracy – 78.23%, area under the ROC-curve – 0.794 (95% CI 0.697–0.892) for this model).

Keywords: myocardial infarction, clopidogrel, platelet reactivity, platelet aggregation, subacute period

■ ВВЕДЕНИЕ

У пациентов, переживших острый коронарный синдром (ОКС) и получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), сохраняется достаточно высокий риск повторных ишемических событий [1]. Одной из причин может быть недостаточная эффективность антитромбоцитарных лекарственных средств, что можно диагностировать при помощи агрегометрии и выявления высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ). У ряда пациентов может возникать чрезмерная активность ДАТТ, что повышает риск возникновения кровотечений и при агрегометрии выявляется низкая остаточная реактивность тромбоцитов (НОРТ). Механизмы индивидуальной реактивности тромбоцитов многогранны и обусловлены сочетанием биологических, клинических, генетических и фармакологических факторов [2]. Более того, в разные сроки инфаркта миокарда (ИМ) на реактивность тромбоцитов могут оказывать влияние разные факторы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка факторов, определяющих высокую и низкую остаточную реактивность тромбоцитов при приеме клопидогрела у пациентов в подострый период инфаркта миокарда.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 405 пациентов с ИМ в возрасте от 31 года до 74 лет, 322 мужчины и 83 женщины. Пациенты проходили обследование и лечение на базе Гродненского областного клинического кардиологического центра и реабилитацию на базе Гродненской областной клинической больницы медицинской реабилитации. Из них 327 пациентов с Q-ИМ и 78 с не-Q-ИМ, 30 человек (7,4%) подвергались тромболитической терапии (ТЛТ), у 99 человек (24,4%) была выполнена ТЛТ, а в дальнейшем – процедура отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), 242 пациентам (59,8%) было выполнено первичное ЧКВ, 34 пациента (8,4%) были пролечены консервативно.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета № 3 от 13.01.2016.

Критерии включения в исследование: наличие ИМ не более 2-дневной давности, лица обоего пола, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: ИМ более 2-дневной давности, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, хроническая сердечная недостаточность выше IIIA, наличие сопутствующих острых воспалительных и онкологических заболеваний,



активное внутреннее кровотечение, анемии различного генеза, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, выраженная почечная и печеночная недостаточность, отказ от участия в исследовании.

Пациенты получали стандартную терапию, включающую АСК 75 мг/сут, клопидогрел, нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин), аторвастатин, нагрузочная доза 80 мг, с последующим снижением до поддерживающей 20–40 мг, бета-блокаторы (бисопролол 5–10 мг, метопролол 50–100 мг), и-АПФ (лизиноприл 5–20 мг, рамиприл 5–10 мг), нитраты.

Все исследования проводились на 12–14-е сутки ИМ.

Биохимический анализ крови (глюкоза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевины, креатинин, билирубин, электролиты, общий холестерин, триглицериды, С-реактивный белок (СРБ)) выполнялся на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай).

Общий анализ крови и исследование морфометрических показателей тромбоцитов: MPV (Mean Platelet Volume) – средний объем тромбоцита, PDW (Platelet Distribution Width) – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT (Platelet Crit) – тромбокрит, величина, отражающая процент объема тромбоцитов, P-LCR (Large Platelet Ratio) – процент объема больших тромбоцитов (размером более 30 фл) к общему объему тромбоцитов, проводили цитопоточным методом на автоматическом гемоанализаторе Sysmex XS-500i (Япония).

Оценку агрегации тромбоцитов проводили при помощи мультieleктродной агрегометрии на импедансном 5-канальном агрегометре Multiplate (Verum Diagnostica GmbH, Германия) с несколькими индукторами агрегации. Аденозин-5'-дифосфат (АДФ) (ADP-test) – для выявления чувствительности к клопидогрелу, пептид активатор тромбин рецепторов (Трап-6) – для отражения потенциальной способности тромбоцитов к агрегации. Показателем, наиболее полно отражающим тромбоцитарную активность, является площадь под агрегационной кривой (area under curve – AUC), представленная в виде единиц (unit – U). Недостаточный эффект клопидогрела в виде BOPT определялся по данным ADP-test при значении AUC выше 50 U, чрезмерный эффект клопидогрела в виде HOPT определялся по данным ADP-test при значении AUC ниже 19 U [3].

Исследование уровня растворимого лиганда CD40 (sCD40L), sP-селектина, фактора фон Виллебранда (ФВ) и эндотелина-1 – у 145 человек при помощи твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN (Австрия) при помощи наборов Fine Biotech (Китай).

Исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь) у 345 человек. В качестве информативной реографической величины оценивалось относительное изменение максимальной скорости кровотока, вызванное реактивной гиперемией на 60-й секунде – $\Delta dz/dt$, при $\Delta dz/dt > 12\%$ – ЭЗВД не нарушена [4].

Статистический анализ данных выполняли при помощи программы Statistica 10,0, для регрессионного и ROC-анализа использовался язык программирования «R» с пакетами расширений «ROCR» и «pROC». Полученные результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [LQ; UQ]) при распределении, отличающемся от нормального (нормальность распределений проверялась при помощи критерия Лиллиефорса). Три независимые группы сравнивали с применением

непараметрического ANOVA по Краскелу – Уоллису с последующим апостериорным сравнением по критерию Данна (с поправкой Бонферрони для р-значений). Две независимые группы сравнивали по численному показателю с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) бинарных переменных между 2 и более независимыми группами использовался критерий χ^2 -Пирсона с поправкой Йетса. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Проводился однофакторный регрессионный анализ для оценки влияния отдельных предикторов на числовое значение ADP-test с указанием коэффициента регрессии β . Оценка влияния совокупности предикторов на бинарную зависимую переменную проводилась с помощью модели логистической регрессии. Пороговый уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты в зависимости от наличия ВОРТ или НОРТ были поделены на 3 группы. Группа 1 – пациенты с НОРТ, с чрезмерным ответом на клопидогрел – 37 человек (9,1%), группа 2 – пациенты с оптимальной реактивностью тромбоцитов (ОРТ) с достаточным ответом на клопидогрел – 263 человека (65,0%), группа 3 – пациенты с ВОРТ с недостаточным ответом на клопидогрел – 105 человек (25,9%).

В табл. 1 представлена характеристика пациентов с различным ответом на клопидогрел в подострый период ИМ.

Таблица 1
Характеристика пациентов с различным ответом на клопидогрел на 12–14-е сутки ИМ
Table 1

Characteristics of patients with different responses to clopidogrel on days 12–14 of MI

Показатели	Группа 1, НОРТ	Группа 2, ОРТ	Группа 3, ВОРТ	Критерий Н Краскела – Уоллиса или χ^2 , р
Возраст, лет	61,0 [53,0; 66,0]	59,0 [53,0; 66,0]	56,0 [49,0; 62,0]*	8,2; р=0,017
Мужчины / женщины, n (%)	28 (75,7%) / 9 (24,3%)	213 (81,0%) / 50 (19,0%)	81 (77,1%) / 24 (22,9%)	1,1; р=0,59
АГ, n (%)	36 (97,3%)	255 (96,9%)	101 (96,2%)	0,18; р=0,9
Продолжительность АГ, лет	5,0 [2,0; 15,0]	5,0 [1,0; 14,0]	6,0 [2,0; 12,0]	1,3; р=0,52
Продолжительность ИБС, лет	0,0 [0,0; 4,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,93; р=0,63
ИМ в анамнезе, n (%)	5 (13,5%)	43 (16,3%)	14 (13,3%)	0,63; р=0,73
Сахарный диабет, n (%)	2 (5,4%)	37 (14,0%)	13 (12,4%)	2,2; р=0,33
Отягощенная наследственность, n (%)	17 (45,9%)	153 (58,2%)	65 (61,9%)	2,9; р=0,24
Количество имплантированных стентов	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 2,0]	1,0; р=0,6
Курение, n (%)	23 (62,2%)	169 (64,3%)	74 (70,5%)	1,5; р=0,49
Продолжительность курения, лет	27,0 [20,0; 38,0]	31,0 [25,0; 40,0]	30,0 [20,0; 37,0]	6,5; р=0,038
Количество сигарет в сутки, штук	20,0 [10,0; 20,0]	20,0 [20,0; 30,0]	20,0 [10,0; 20,0]	3,3; р=0,19

Окончание таблицы 1

Индекс массы тела, кг/м ²	27,3 [24,9; 28,4] &	27,8 [25,1; 30,7]	29,0 [26,2; 32,1]	8,1; p=0,018
Окружность талии, см	95,0 [87,0; 101,0] &&	98,0 [92,0; 106,0]	101,0 [96,0; 108,0]	10,7; p=0,005
Лица с ожирением	5 (13,5%) &&	81 (30,8%)	46 (43,8%)	12,5; p=0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,8; 5,8]	5,5 [5,0; 6,1]	5,4 [4,9; 6,1]	3,1; p=0,21
Общий холестерин, ммоль/л	3,3 [3,1; 4,5]	3,8 [3,3; 4,6]	3,6 [3,3; 4,4]	1,3; p=0,53
Креатинин, мкмоль/л	85,0 [75,0; 99,0]	86,0 [79,0; 98,0]	89,0 [80,0; 103,0]	1,9; p=0,39
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	78,0 [67,0; 94,0]	81,0 [69,0; 91,0]	80,0 [64,0; 94,0]	0,4; p=0,82
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,5 [5,9; 8,4]	7,5 [6,4; 8,9]	8,0 [6,8; 9,1]	5,2; p=0,08
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,6 [4,1; 5,0]	4,7 [4,3; 5,0]	4,7 [4,3; 4,9]	0,6; p=0,73
Гемоглобин, г/л	141,0 [128,5; 151,5]	144,5 [136,0; 155,0]	141,0 [134,0; 150,0]	3,96; p=0,14
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	264,0 [222,0; 364,0] &	272,5 [226,0; 324,0]	320,0 [257,0; 382,0]****	21,3; p<0,0001
MPV, фл	9,6 [9,2; 10,4]	10,0 [9,4; 10,7]	10,0 [9,4; 10,8]	2,5; p=0,29
PDW, %	10,2 [9,3; 11,4]&&	11,6 [10,4; 12,7]###	11,5 [10,3; 12,9]	14,6; p=0,0007
PCT, %	0,28 [0,23; 0,33]&	0,28 [0,23; 0,32]	0,33 [0,27; 0,38]****	20,9; p<0,0001
P-LCR, %	22,6 [18,5; 28,2]&	26,4 [21,9; 31,9]##	26,4 [20,9; 32,7]	8,96; p=0,011
СОЭ, мм/ч	22,0 [11,5; 29,5]	20,0 [13,0; 30,0]	27,0 [15,0; 38,0]**	11,5; p=0,0032
TRAP-test, U	66,0 [52,0; 102,0]&&&&&	92,0 [77,0; 107,0]#	119,5 [102,0; 138,0]*****	88,8; p<0,001
Эндотелин-1, пг/мл	6,7 [3,9; 9,2]	4,9 [3,4; 7,0]	6,6 [4,6; 8,5]	6,7; p=0,035
Фактор Виллебранда, нг/мл	166,6 [128,4; 197,2]	171,2 [134,6; 202,2]	178,6 [146,0; 205,3]	0,5; p=0,77
CD40L, пг /мл	137,6 [128,1; 178,6]	169,4 [139,0; 226,8]	172,5 [139,0; 208,2]	3,0; p=0,22
P-селектин, нг/мл	1,9 [1,5; 3,1]	2,6 [1,6; 3,2]	2,0 [1,5; 3,1]	1,4; p=0,49
СРБ, мг/л	5,4 [2,0; 10,0]	4,0 [2,0; 9,4]	5,2 [3,0; 11,0]	4,1; p=0,13
Фибриноген, г/л	3,9 [3,4; 5,3]	4,8 [3,8; 5,6]#	4,9 [3,9; 5,7]	6,4; p=0,041
ЭЗВД, %	-5,6 [-17,9; 2,8]	0,5 [-11,1; 14,7]#	-0,5 [-12,5; 13,4]	6,3; p=0,044

Примечания: # – статистически значимые различия между группами 1 и 2, где # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001; & – статистически значимые различия между группами 1 и 3, где & – p<0,05; && – p<0,01; &&&& – p<0,00001; * – статистически значимые различия между группами 2 и 3, где * – p<0,05; ** – p<0,01; **** – p<0,0001; ***** – p<0,00001; АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, MPV – средний объем тромбоцита, PDW – ширина распределения тромбоцитов по их объему, PCT – тромбокрит, P-LCR – процент объема больших тромбоцитов к общему объему тромбоцитов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, CD40L – растворимый лиганд CD40, СРБ – С-реактивный белок, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация.

Как видно из табл. 1, пациенты с разным ответом на клопидогрел на 12–14-е сутки ИМ отличались по возрасту, продолжительности курения, индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии, частоте встречаемости ожирения, количеству тромбоцитов, значениям PCT, PDW, P-LCR и TRAP-test, уровню СОЭ, эндотелина-1, фибриногена и ЭЗВД. При попарном сравнении показателей между группами выявлено, что пациенты группы 3 по сравнению с группой 2 были младше (p=0,03), у них были выше СОЭ (p=0,003), количество тромбоцитов (p=0,00002), значения PCT (p=0,00002) и TRAP-test

($p < 0,00001$). У пациентов группы 1 по сравнению с группой 2 были ниже значения PDW ($p = 0,0006$), P-LCR ($p = 0,009$), TRAP-test ($p = 0,035$), ниже уровень фибриногена ($p = 0,048$) и ЭЗВД ($p = 0,037$), а по сравнению с группой 3 были ниже ИМТ ($p = 0,006$), значения PDW ($p = 0,0013$), PCT ($p = 0,03$), P-LCR ($p = 0,03$) и TRAP-test ($p < 0,00001$), меньше окружность талии ($p = 0,0038$), количество тромбоцитов ($p = 0,011$), реже встречались лица с ожирением ($\chi^2 = 7,8$, $p = 0,018$).

При проведении корреляционного анализа выявлены слабые ассоциации между значениями ADP-test и возрастом ($R_s = -0,15$; $p = 0,029$), окружностью талии ($R_s = 0,1$; $p = 0,042$), СОЭ ($R_s = 0,21$; $p = 0,000024$), уровнем СРБ ($R_s = 0,14$; $p = 0,005$), фибриногена ($R_s = 0,12$; $p = 0,023$), количеством тромбоцитов ($R_s = 0,22$; $p = 0,000009$), лейкоцитов ($R_s = 0,14$; $p = 0,0038$), PCT ($R_s = 0,24$; $p = 0,000002$), PDW ($R_s = 0,13$; $p = 0,0084$), количеством имплантируемых стентов ($R_s = 0,12$; $p = 0,018$) и средней силы связи между значениями ADP-test и TRAP-test ($R_s = 0,53$; $p < 0,000001$).

При проведении однофакторного линейного регрессионного анализа выявлены следующие факторы, независимо влияющие на значение ADP-test: возраст ($\beta = -0,36$, 95% ДИ $-0,58 - -0,16$; $p = 0,0006$); продолжительность ИБС ($\beta = -0,4$, 95% ДИ $-0,76 - -0,04$; $p = 0,028$); СОЭ ($\beta = 0,32$, 95% ДИ $0,17 - 0,47$; $p = 0,00003$); количество лейкоцитов ($\beta = 1,22$, 95% ДИ $0,23 - 2,21$; $p = 0,015$); количество тромбоцитов ($\beta = 0,06$, 95% ДИ $0,038 - 0,083$; $p < 0,000001$); PCT ($\beta = 54,4$, 95% ДИ $32,3 - 76,5$; $p = 0,000002$); TRAP-test ($\beta = 0,4$, 95% ДИ $0,33 - 0,46$; $p < 0,000001$).

Для определения вероятности развития БОРТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей нами построено уравнение множественной бинарной логистической регрессии на основании данных наблюдений за выборкой из 378 пациентов. В табл. 2 представлены оценки параметров модели.

Вероятность БОРТ (p), согласно модели, для данного пациента находится по формуле:

$$P = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии, согласно табл. 2, имеющий вид: $z = -8,3229 + 0,0585 \times v_1 + 0,7062 \times v_2 + 0,0262 \times v_3 + 0,0027 \times v_4 + 0,0457 \times v_5$; $\exp$ – экспонента.

Таблица 2
Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели определения вероятности развития БОРТ

Table 2
Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model determining the probability of developing HRRP

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	-8,3229	0,000	–	–
ИМТ (v1)	0,0585	0,008	1,0602	1,0159–1,1075
Курение (v2)	0,7062	0,002	2,0263	1,3066–3,1728
СОЭ (v3)	0,0262	0,001	1,0265	1,0107–1,0429
Количество тромбоцитов (v4)	0,0027	0,040	1,0027	1,0002–1,0053
TRAP-test (v5)	0,0457	0,000	1,0467	1,0371–1,0572

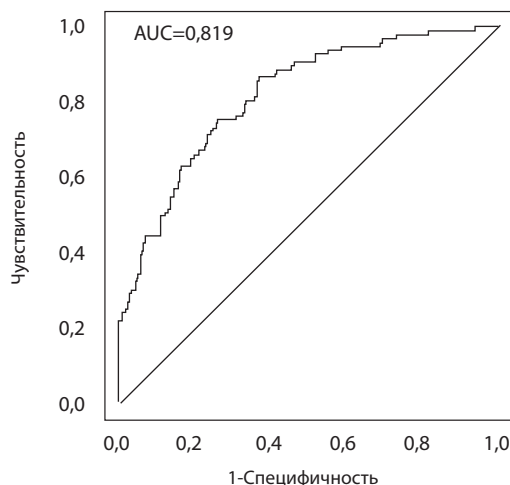


Рис. 1. ROC-кривая модели для определения БОРТ; AUC – площадь под ROC-кривой
Fig. 1. ROC-curve model for determining the HRPR; AUC – Area Under Curve

Если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае, $p_0=0,5335$), то пациента относят к группе с БОРТ, в противном случае – к группе без БОРТ. Для выбора пороговой вероятности был проведен ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между чувствительностью и специфичностью. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 74,5%, специфичность – 74,3%, точность – 74,3%, площадь под ROC-кривой – 0,819 (95% ДИ 0,772–0,867). ROC-кривая модели представлена на рис. 1.

Для определения вероятности развития НОРТ у пациентов в зависимости от сочетания ряда показателей нами построено уравнение множественной бинарной логистической регрессии на основании данных наблюдений за выборкой из 294 пациентов. В табл. 3 представлены оценки параметров модели.

Таблица 3
Оценки коэффициентов регрессионной модели и отношения шансов для предикторов в модели определения вероятности развития НОРТ

Table 3
Estimates of regression model coefficients and odds ratios for predictors in the model determining the probability of developing LRPR

Предиктор	Оценка коэффициента	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Своб. член	8,1295	0,000	–	–
ИМТ (v1)	–0,0781	0,0015	0,9248	0,8804–0,9700
Количество тромбоцитов (v2)	–0,006	0,000	0,9940	0,9914–0,9965
PDW (v3)	–0,567	0,000	0,5672	0,4879–0,6509
Общий холестерин (v4)	0,4988	0,000	1,6467	1,3523–2,0217
ЭЗВД (v5)	–0,0149	0,0016	0,9852	0,9758–0,9941

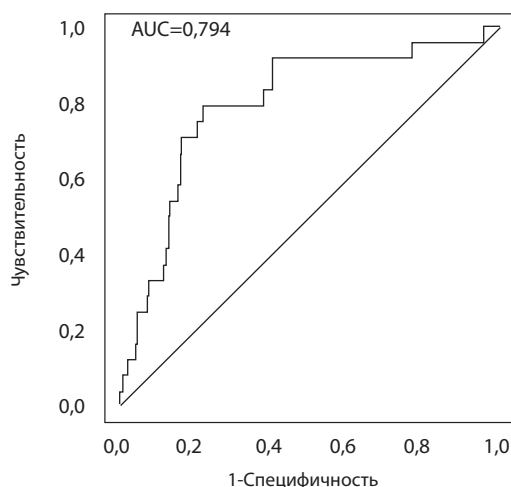


Рис. 2. ROC-кривая модели для определения НОРТ; AUC – площадь под ROC-кривой
Fig 2. ROC-curve model for determining the LRPR; AUC – Area Under Curve

Вероятность НОРТ (P) для данного пациента находится по формуле:

$$P = 1 / (1 + \exp(-z)),$$

где z – линейный предиктор уравнения логистической регрессии, согласно табл. 3, имеющий вид: $z = 8,1295 - 0,0781 \times v1 - 0,006 \times v2 - 0,567 \times v3 + 0,4988 \times v4 - 0,0149 \times v5$; $\exp$ – экспонента.

Если полученная для пациента вероятность (p) превышает пороговую вероятность (в нашем случае, $p_0=0,528$), то пациента относят к группе с НОРТ, в противном случае – к группе без НОРТ. Для выбора пороговой вероятности был проведен ROC-анализ, в ходе которого подбиралось такое ее значение, которое обеспечивало наименьшую разность между чувствительностью и специфичностью. При указанной пороговой вероятности эти показатели составили: чувствительность – 79,17%, специфичность – 78,15%, точность классификации – 78,23%, площадь под ROC-кривой – 0,794 (95% ДИ 0,697–0,892). ROC-кривая данной модели представлена на рис. 2.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, у пациентов в подострый период ИМ частота ВОРТ на клопидогрел колеблется от 15,6% [5] до 40,4% [6], что отличается от наших данных (25,9%). Частота НОРТ в подострый период ИМ встречается от 11,2% [6] до 37,7% [5], что выше по сравнению с нашими данными (9,1%).

Согласно нашим данным, пациенты с разным ответом на клопидогрел на 12–14-е сутки ИМ отличались по возрасту, продолжительности курения, ИМТ и окружности талии, частоте встречаемости ожирения, количеству тромбоцитов, значениям PCT, PDW, P-LCR и TRAP-test, уровню СОЭ, эндотелина-1, фибриногена и ЭЗВД. Однако в модель для определения ВОРТ вошли такие показатели, как ИМТ, курение, уровень СОЭ, количество тромбоцитов и значения TRAP-test. В модель для определения



НОРТ – ИМТ, количество тромбоцитов в общем анализе крови, значения PDW, уровень холестерина на фоне приема статинов и ЭЗВД. Причем ИМТ с разными знаками вошел как в модель ВОРТ, так и НОРТ.

В литературе есть работы, демонстрирующие связь между избыточной массой тела либо ожирением и ВОРТ на клопидогрел у пациентов с ОКС после ЧКВ [7, 8], есть работы, в которых такой связи обнаружено не было [9], есть работы, в которых показана связь ожирения с сердечно-сосудистыми тромботическими осложнениями у пациентов, перенесших ЧКВ [10]. Механизмы, объясняющие ВОРТ на клопидогрел у пациентов с ожирением, многообразны: хроническое воспаление, вызванное висцеральным ожирением, повышенный оборот тромбоцитов, повышенное воздействие АДФ, нарушение синтеза и действия циклических нуклеотидов в тромбоцитах, увеличение цитозольного кальция и снижение активности CYP3A4 (цитохрома P450), участвующего в метаболизме клопидогрела [11–13].

Последние годы активно обсуждается так называемый парадокс ожирения, когда пациенты с избыточной массой тела и небольшими степенями ожирения имеют лучшие отдаленные результаты после ЧКВ, чем пациенты без ожирения [14, 15]. Такие же результаты получены для пациентов с ОКС для 30-дневного прогноза и отдаленных результатов [16]. Одним из факторов, объясняющих данный парадокс, может быть повышенный риск кровотечения у пациентов с недостаточной массой тела ИМТ <18,5 кг/м² [15]. В нашей работе в группе НОРТ по сравнению с группой ВОРТ были ниже ИМТ ($p=0,021$), окружность талии ($p=0,0063$), ожирение встречалось реже (16,2% против 43,8%, $p=0,0084$), а значения ИМТ с отрицательным знаком вошли в модель прогнозирования НОРТ.

Курение негативно влияет на систему свертывания крови, вызывая эндотелиальную дисфункцию, усиление активации и агрегации тромбоцитов, повышение уровня циркулирующего фибриногена и увеличение образования тромбина [17]. С другой стороны, недавние исследования показали, что среди пациентов с ИМ, курильщики (включая нынешних и бывших курильщиков) имели более низкий скорректированный риск госпитальной летальности, чем некурящие [18, 19]. Для объяснения этого парадокса курильщика было предложено несколько механизмов, одним из которых является более быстрое начало действия клопидогрела с более выраженным ингибированием тромбоцитов у курильщиков, за счет повышения активности цитохрома P450 (CYP1A2 и CYP2B6) под воздействием никотина и, как следствие, повышение концентрации активного метаболита клопидогрела [17, 20]. Однако, наряду с исследованиями, показавшими положительное влияние курения на чувствительность к клопидогрелу у пациентов с ИМ [21, 22], есть работы, в которых данные эффекты курения не были обнаружены [23, 24]. В нашей работе группы с разным ответом на клопидогрел отличаются по продолжительности курения, и курение вошло в модель определения вероятности развития ВОРТ. Более того, все чаще появляются работы, где активное курение является независимым предиктором смерти от всех причин и других неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ИМ, и, соответственно, полученные данные не подтверждают парадокс курильщика [25, 26].

СОЭ является неспецифическим маркером воспаления, увеличивается обычно спустя несколько дней от начала ИМ и может оставаться повышенной на протяжении 2–3 недель, ее нормализация зависит от объема и степени ишемического поражения, а также от реактивности и состояния компенсаторных резервов организма

пациента [27]. Согласно литературным данным, ВОРТ и резистентность к антитромбоцитарным препаратам может быть опосредована системным воспалением [28]. В нашей работе в группе пациентов с ВОРТ были самые высокие значения СОЭ, данный показатель также вошел в модель прогнозирования ВОРТ.

Тест с использованием тромбина в качестве индуктора (TRAP-test) позволяет оценить потенциальную способность тромбоцитов к агрегации [3]. По нашим данным, значения TRAP-test достоверно отличались между группами с разным ответом на клопидогрел и данный показатель вошел в модель прогнозирования ВОРТ. Более того, ранее в исследованиях мы показывали, что у пациентов как с Q-ИМ, так и с не-Q-ИМ значения TRAP-test достоверно возрастают в подострый период ИМ по сравнению с исходными данными, что говорит о нарастающем агрегационном потенциале тромбоцитов в данный период [29, 30].

Количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы используются как для оценки риска кровотечений, так и для оценки риска тромбозов. Результаты многочисленных исследований демонстрируют предсказательную способность количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов в разные периоды ИМ в возникновении сердечно-сосудистых осложнений [31–33]. Более низкие значения тромбоцитов ассоциировались с негативным прогнозом и риском кровотечений у пациентов с ИМ [34, 35]. В нашей работе исследуемые группы отличались по количеству тромбоцитов, и данный показатель со знаком плюс вошел в модель для прогнозирования ВОРТ и со знаком минус – в модель для прогнозирования НОРТ.

Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW) отражает степень гетерогенности тромбоцитов по размеру. Увеличение PDW указывает на различия в размере тромбоцитов, что может быть за счет вновь образованных молодых незрелых тромбоцитов, которые большие по объему и обладают более выраженной агрегационной активностью [31, 32]. Более того, было показано, что более высокие значения PDW ассоциируются с резистентностью к ДАТТ у пациентов с ИМ и после ЧКВ [36, 37]. Согласно нашим данным, значения PDW со знаком минус вошли в модель для определения вероятности развития НОРТ.

О влиянии гиперхолестеринемии на агрегацию тромбоцитов и наличие ВОРТ в литературе получены разноречивые данные. Есть работы, в которых не было выявлено связи между уровнем общего холестерина либо холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ADP-test у пациентов с ОКС или после ЧКВ на фоне приема статинов и клопидогрела [38, 39]. Есть работы, в которых продемонстрирована зависимость между высокими значениями общего холестерина и ЛПНП и ВОРТ на прием клопидогрела [8], есть работы, в которых показана связь между низкими значениями ЛПНП и риском кровотечений у пациентов с ОКС [40]. В нашей работе не выявлено различий в уровне общего холестерина между исследуемыми группами, однако значения общего холестерина со знаком плюс на фоне приема статинов вошли в модель для определения НОРТ. В литературе есть работы, в которых одним из предикторов кровотечений у пациентов после ЧКВ на фоне ДАТТ АСК и клопидогрелом была гиперхолестеринемия [41], что согласуется с нашими данными, т. к. наличие НОРТ является фактором риска кровотечений.

Традиционно считается, что дисфункция эндотелия является фактором риска развития атеротромботических сердечно-сосудистых осложнений, однако в последние годы стали появляться работы, в которых демонстрируется, что дисфункция



эндотелия, выявляемая по ЭЗВД, является независимым предиктором будущих кровотечений, в дополнение к основным неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям, у пациентов, поступивших с ОКС [42], либо у пациентов с устройствами для поддержки работы левого желудочка с непрерывным потоком [43]. Согласно нашим данным, ЭЗВД была самая низкая у пациентов в группе НОРТ, и данный показатель со знаком минус вошел в модель для прогнозирования НОРТ. Однако механизм связи дисфункции эндотелия с кровотечениями комплексный и не до конца понятный.

■ ВЫВОДЫ

1. В подострый период ИМ выявлено 9,1% пациентов с чрезмерным ответом и 25,9% с недостаточным ответом на клопидогрел.
2. Маркерами ВОРТ в подострый период ИМ являются ИМТ, курение, уровни СОЭ и спонтанной агрегации тромбоцитов, выявляемой по TRAP-test, количество тромбоцитов в общем анализе крови (чувствительность – 74,5%, специфичность – 74,3%, точность – 74,3%, площадь под ROC-кривой – 0,819 (95% ДИ 0,772–0,867) для данной модели).
3. Маркерами НОРТ в подострый период ИМ являются ИМТ, количество тромбоцитов в общем анализе крови, значения PDW, уровень общего холестерина и ЭЗВД (чувствительность – 79,17%, специфичность – 78,15%, точность классификации – 78,23%, площадь под ROC-кривой – 0,794 (95% ДИ 0,697–0,892) для данной модели).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lomakin N.V., Burjachkovskaja L.I., Sumarokov A.B. et al. Interrelation of the functional activity of platelets with the prognosis of adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. Results of the register study. *Kardiologija*. 2019;59(10):5–13. (in Russian).
2. Lukjanec K.J., Pchelín I.J., Shishkin A.N. et al. Resistance to antiplatelet drugs: mechanisms, role of comorbidity and other clinical factors. *Kardiologija v Belarusi*. 2021;13(5):815–826. doi: 10.34883/Pl.2021.13.5.014 (in Russian).
3. Calatzis A., Loreth R., Spannagl M. Multiplate platelet function analysis – application and interpretation. *Verum Diagnostica GmbH*. 2007:1–35.
4. Poloneckij L.Z., Shancilo J.Ch., Lahanko L.N. Study of vasomotor function of the endothelium of the brachial artery using impedance technology in patients with atherosclerosis *Medicinskaja panorama*. 2005;7:40–43. (in Russian).
5. Alfredsson J., Swahn E., Gustafsson K.M., et al. Individual long-term variation of platelet reactivity in patients with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Platelets*. 2019;30(5):572–578. doi: 10.1080/09537104.2018.1479519
6. Aradi D., Gross L., Trenk D. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients treated with prasugrel and clopidogrel: a pre-specified exploratory analysis from the TROPICAL-ACS trial. *Eur Heart J*. 2019;40(24):1942–1951. doi: 10.1093/eurheartj/ehz202
7. Cuisset T., Frere C., Quilici J. et al. Relationship between aspirin and clopidogrel responses in acute coronary syndrome and clinical predictors of non-response. *Thromb Res*. 2009;123:597–603.
8. Bobescu E., Covaciu A., Rus H. et al. Low Response to Clopidogrel in Coronary Artery Disease. *Am J Ther*. 2020;27(2):e133-e141. doi: 10.1097/MJT.0000000000001099
9. Gaglia M.A., Torguson R., Pakala R. et al. Relation of body mass index to on-treatment (clopidogrel + aspirin) platelet reactivity. *Am J Cardiol*. 2011;108:766–771. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.029
10. Wang L., Wang X., Chen F. Clopidogrel resistance is associated with long-term thrombotic events in patients implanted with drug-eluting stents. *Drugs R D*. 2010;10(4):219–24. doi: 10.2165/11539580-000000000-00000
11. Kotlyar M., Carson S.W. Effects of obesity in the cytochrome P450 enzyme system. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999;37:8–19.
12. Norgard N.B., Monte S.V. Obesity and inflammation and altered clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metabolism Letters*. 2017;11:3–13. doi: 10.2174/1872312811666170301110349
13. Jiang L.P., Ji J.Z., Ge P.X. et al. Is platelet responsiveness to clopidogrel attenuated in overweight or obese patients and why? A reverse translational study in mice. *British Journal of Pharmacology*. 2022;179(1):46–64. doi: 10.1111/bph.1566
14. Wolny R., Maehara A., Liu Y. et al. The obesity paradox revisited: Body mass index and long-term outcomes after PCI from a large pooled patient-level database. *Euro Intervention*. 2020;15:1199–1208.
15. Won K.B., Shin E.S., Kang J. et al. Body mass index and major adverse events during chronic antiplatelet monotherapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: Results from the HOST-EXAM Trial. *Circ J*. 2023;87:268–276. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0344
16. Şaylık F., Çınar T., Hayiroğlu M.I. Effect of the Obesity Paradox on Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Comprehensive Meta-analysis of the Literature. *Balkan Med J*. 2023;40(2):93–103.
17. Lukjanec K.J., Lyndina M.L. The relationship between smoking and the antiplatelet effect of clopidogrel. *Juvenis scientia*. 2020;5(6):14–24. doi: 10.32415/jscentia_2020_6_5_14-24 (in Russian).

18. Gupta T., Kolte D., Khera S. Smoker's paradox in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003370. doi: 10.1161/JAHA.116.003370
19. Song C., Fu R., Dou K. Association between smoking and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction: results from a prospective, multicentre, observational study in China. *BMJ. Open.* 2019;9:e030252. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030252
20. Swiger K.J., Yousuf O., Bliden K.P. et al. Cigarette smoking and clopidogrel interaction. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(5):361. doi: 10.1007/s11886-013-0361-7
21. Jeong Y.H., Cho J.H., Kang M.K. et al. Smoking at least 10 cigarettes per day increases platelet inhibition by clopidogrel in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Thromb Res.* 2010;126(4):e334–338. doi:10.1016/j.thromres.2010.03.020
22. Reed G.W., Cannon C.P., Waalen J. et al. Influence of smoking on the antiplatelet effect of clopidogrel differs according to clopidogrel dose: Insights from the GRAVITAS trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(2):190–198. doi: 10.1002/ccd.26428
23. Patti G., Polacco M., Taurino E. et al. Effects of cigarette smoking on platelet reactivity during P2Y12 inhibition in patients with myocardial infarction undergoing drug-eluting stent implantation: results from the prospective cigarette smoking on platelet reactivity (COPTER) study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(4):648–653. doi: 10.1007/s11239-016-1341-8
24. Mesitskaja D.F., Bykova A.A., Kopylov F.J. et al. Effect of smoking on sensitivity to clopidogrel therapy. *Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija.* 2019;12(6):516–521. doi: 10.17116/kardio201912061516 (in Russian).
25. Gupta R., Kirtane A.J., Liu Y. et al. Impact of Smoking on Platelet Reactivity and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(11):e007982. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007982
26. Novikova I.A., Hlynova O.V., Nekrutenko L.A. Prediction of recurrent cardiovascular events at a young age. *Kardiologija.* 2020;3–4(8):8–13. doi: 10.33029/2309-1908-2020-8-3-4-8-13 (in Russian).
27. Zalevskaja N.G. Modern methods of laboratory confirmation of myocardial infarction. *Nauchnye vedomosti. Serija Medicina. Farmacija.* 2011;10(105):260–267. (in Russian).
28. Jiang H., Wang H., Liang B. et al. Prognostic implication of systemic inflammatory state on antiplatelet effect in patients after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A retrospective cohort study. *Medicine.* 2021;100:37(e27214).
29. Pronko T.P. Features of platelet hemostasis in patients with different sensitivity to antiplatelet therapy at different times of Q-myocardial infarction. *Recept.* 2022;25(4):522–532. doi: 10.34883/Pl.2022.25.4.018 (in Russian).
30. Pronko T.P., Snezhickij V.A., Kopyckij A.V. High residual platelet reactivity in patients with non-Q myocardial infarction *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2022;20(2):152–158. doi: 10.25298/2221-878 (in Russian).
31. Malinova L.I., Furman N.V., Dolotovskaja P.V. et al. Platelet indices as markers of the intensity of thrombocytogenesis and platelet aggregation activity: pathophysiological interpretation, clinical significance, research prospects (review). *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2017;13(4):813–820. (in Russian).
32. Pogorzelska K., Krętownska A., Krawczuk-Rybak M. et al. Characteristics of platelet indices and their prognostic significance in selected medical condition – a systematic review. *Adv Med Sci.* 2020;65(2):310–315. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.002
33. Psarakis G., Farmakis I., Zafeiropoulos S. et al. Predictive Role of Platelet-Associated Indices on Admission and Discharge in the Long-Term Prognosis of Acute Coronary Syndrome Patients. *Angiology.* 2022;73(5):453–460. doi: 10.1177/00033197211052134
34. Rubinfeld G.D., Smilowitz N.R., Berger J.S. et al. Association of Thrombocytopenia, Revascularization, and In-Hospital Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2019;132(8):942–948.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.003
35. Roh J.W., Lim S., Hwang Y. et al. Ischemic and Bleeding Events Associated with Thrombocytopenia and Thrombocytosis after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020;9(10):3370. doi: 10.3390/jcm9103370
36. Isaev J.I. Clopidogrel resistance and platelet activity in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Medicinskij kurer.* 2012;1(325):24–28. (in Russian).
37. Kim Y.G., Suh J.W., Yoon C.H. et al. Platelet volume indices are associated with high residual platelet reactivity after antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21(5):445–453. doi: 10.5551/jat.20156
38. Jäger B., Piackova E., Haller P.M. et al. Increased platelet reactivity in dyslipidemic patients with coronary artery disease on dual anti-platelet therapy. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):65–71. doi: 10.5114/aoms.2018.81035
39. Chyrchel B., Kruszelnicka O., Wieczorek-Surdacka E. et al. Association of ADP-Induced Whole-Blood Platelet Aggregation with Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients with Coronary Artery Disease When Receiving Maintenance Ticagrelor-Based Dual Antiplatelet Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(13):4530. doi: 10.3390/jcm12134530
40. Chen Y., Yin T., Xi S. et al. A risk score to predict postdischarge bleeding among acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: BRIC-ACS study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019;93:1194–1204. doi: 10.1002/ccd.28325
41. G  n  reux P., Giustino G., Witzenbichler B. et al. Incidence, Predictors, and Impact of Post-Discharge Bleeding After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1036–1045. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1323
42. Yoshii T., Matsuzawa Y., Kato S. et al. Endothelial dysfunction predicts bleeding and cardiovascular death in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2023;376:11–17. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.01.079
43. Ali A., Uribe C., Araujo-Gutierrez R. et al. Endothelial Dysfunction-related Neurological Bleeds with Continuous Flow-Left Ventricular Assist Devices Measured by Digital Thermal Monitor. *ASAIO J.* 2021;67(5):561–566. doi: 10.1097/MAT.0000000000001281