

КАРДИОЛОГИЯ

УДК 616-05, 616-08

**Гиперпродукция фактора фон Виллебранда
как дополнительный критерий пролонгирования
антиагрегантной терапии после перенесенного
острого коронарного синдрома***И. В. Алексеева¹, С. А. Уразгильдеева^{1,2}*

¹ Центр сердечной медицины «Черная речка»,
Российская Федерация, 197729, Санкт-Петербург, пос. Молодежное, Приморское шоссе, 648

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Для цитирования: Алексеева И. В., Уразгильдеева С. А. Гиперпродукция фактора фон Виллебранда как дополнительный критерий пролонгирования антиагрегантной терапии после перенесенного острого коронарного синдрома // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 1. С. 28–37. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.103>

Цель описанного в статье исследования состояла в оценке перспектив использования фактора фон Виллебранда в качестве дополнительного критерия пролонгирования двойной антиагрегантной терапии у пациентов с риском развития сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного острого коронарного синдрома. В исследовании участвовали 80 пациентов, перенесших острый коронарный синдром и/или оперативное лечение ишемической болезни сердца. Помимо стандартного клинического исследования, всем больным был определен фактор фон Виллебранда. В проспективном наблюдении через два года оценивалась частота развития повторных сердечно-сосудистых осложнений и ретроспективно рассчитывалась необходимость пролонгирования двойной антиагрегантной терапии с помощью шкалы оценки риска. Среди пациентов с нормальным фактором фон Виллебранда не было зарегистрировано ни одного сердечно-сосудистого осложнения через два года наблюдения. Был определен ряд наиболее важных факторов, в том числе фактор фон Виллебранда, включенных в прогностическую модель развития повторного сердечно-сосудистого осложнения. Классификационная способность модели продемонстрировала 92,5 % совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения. В соответствии со шкалой оценки риска, более длительная двойная антиагрегантная терапия требовалась 24 пациентам, только у 6 из них развились сердечно-сосудистые осложнения.

Из 13 пациентов с такими осложнениями пролонгировать терапию согласно шкале оценки риска оказалось необходимо шестерым, стандартный срок терапии требовался 4 пациентам. При использовании разработанной нами прогностической модели процент совпадения предсказанного неблагоприятного течения заболевания с реальным развитием сердечно-сосудистого осложнения был выше: в 8 из 13 случаев. Разработанная прогностическая модель, включающая определение уровня фактора фон Виллебранда, позволяет с высокой надежностью и достоверностью прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ранним коронарным атеросклерозом и может быть применена для уточнения показаний к пролонгированной двойной антиагрегантной терапии в дополнение к шкале оценки риска, в том числе у пациентов, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Ключевые слова: двойная антиагрегантная терапия, шкала DAPT, фактор фон Виллебранда, сердечно-сосудистые осложнения.

Введение

Вопросы профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов кардиологического профиля остаются крайне актуальными. Одно из основных направлений вторичной профилактики — оптимизация лекарственной терапии, предполагающая индивидуальную оценку соотношения риска и пользы выбранной тактики лечения, особенно в отношении антиагрегантной терапии.

Удобными для использования в клинической практике представляются специально разработанные шкалы, позволяющие оценивать целесообразность более или менее активного подхода к ведению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Для определения оптимальной тактики лечения пациента после перенесенного острого коронарного события (ОКС) важной задачей является адекватная стратификация риска с выделением подгрупп больных, нуждающихся в более длительном и/или агрессивном антитромботическом лечении. Так, в качестве инструмента принятия решения о пролонгировании двойной антиагрегантной терапии (ДААТ) после выполненного коронарного стентирования обычно применяют шкалу DAPT¹, которая позволяет выделить категорию пациентов высокого риска ССО [1]. Однако эта шкала не предполагает оценку параметров гемостаза, потенциально способствующих их развитию. В качестве одного из таких показателей может выступать повышенный уровень фактора фон Виллебранда (ФВ) — плазменного гликопротеина, необходимого для осуществления нормального гемостаза при повреждении сосудов. В то же время гиперпродукция ФВ считается предиктором развития ССО вследствие влияния на функцию эндотелия, активацию сосудистого воспаления и прогрессирование атеросклероза [2].

Целью исследования являлась оценка перспектив использования ФВ в качестве дополнительного критерия пролонгирования двойной антиагрегантной терапии у пациентов с риском развития ССО после перенесенного острого коронарного события.

¹ Шкала основана на одноименном исследовании DAPT (Dual Antiplatelet Therapy — двойная антитромбоцитарная терапия).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 80 пациентов, поступивших на лечение в Центр сердечной медицины «Черная речка» с сентября по декабрь 2018 г. Все пациенты перенесли ОКС и/или оперативное лечение ИБС в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин.

У всех пациентов были собраны анамнестические данные о наличии нарушений углеводного обмена, семейного анамнеза ранней ИБС, курения. Было проведено измерение роста, веса, окружности талии, рассчитывался индекс массы тела. По данным выписных эпикризов были проанализированы особенности оперативной тактики, примененной для реваскуляризации миокарда, выбор антитромботической терапии в раннем постинфарктном периоде, характер и эффективность проводимой гиполипидемической терапии. На госпитальном этапе всем пациентам была выполнена селективная коронароангиография, по результатам которой принималось решение о возможности и объеме оперативного лечения. В качестве интегрального показателя выраженности стенозирующего поражения рассчитывался обструкционный индекс по методу G. Fitzgibbon [3].

В проспективном наблюдении через два года оценивалась частота развития повторных ССО: сердечно-сосудистая смерть, ОКС, реваскуляризация миокарда, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака.

Исходя из клинических и ангиографических характеристик пациентов, ретроспективно рассчитывалась необходимость пролонгирования ДААТ с помощью шкалы DAPT [1]. Для оценки риска по этой шкале по 1 баллу начислялось за инфаркт миокарда или ЧКВ, наличие сахарного диабета, диаметр стента менее 3 мм, курение в анамнезе; по 2 балла — за ЧКВ венозного шунта и наличие хронической сердечной недостаточности. Оригинальная шкала DAPT предусматривала также начисление баллов за выполнение неотложных ЧКВ и имплантацию стентов, покрытых паклитаксолом, однако таких пациентов в нашем исследовании не было.

Уровень ФВ в плазме крови определяли с использованием набора EIA kit (Usnc Life Science Inc., Cloud-Clone Corp., США) не ранее чем через месяц после перенесенного ОКС.

Статистика

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения, а также 95% доверительного интервала. Для оценки достоверности различий количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному или близкому к нему закону, в независимых выборках применялся параметрический t-критерий Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального, — непараметрический критерий Манна — Уитни. Для разработки математической модели использовался дискриминантный анализ. Для каждой из проверяемых гипотез статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа Statistica, v.10.0.

Результаты

У 72 пациентов, включенных в исследование, было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий. Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в объеме ЧКВ с имплантацией от 1 до 4 стентов, составила 71 % (57 чел.), 20 пациентам было выполнено АКШ (25 %). Трем пациентам хирургическое лечение не проводилось, так как стенозы коронарных артерий не были гемодинамически значимыми; 68 пациентов получали ДААТ: препараты ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом (49 случаев) или тикагрелором (19 случаев); 12 пациентам, которые на момент включения в исследование получали монотерапию, был назначен прием клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты.

Нормальные значения ФВ (в диапазоне от 7,35 до 20,0 нг/мл) были зарегистрированы лишь у 13 пациентов, большинство обследованных имели повышенный уровень ФВ [52,88; 61,99]. Наиболее существенные различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем ФВ наблюдались по выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Так, у пациентов с повышенным уровнем ФВ выявлена более высокая степень стенозирования. Обструкционный индекс у больных с высоким уровнем ФВ был в два раза выше, чем у лиц с нормальными значениями ФВ: $14,43 \pm 10,23$ нг/мл против $6,92 \pm 5,36$ нг/мл ($p = 0,01$). Характеристики пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФВ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем фактора фон Виллебранда

Показатель	Нормальный уровень ФВ (n = 13)	Повышенный уровень ФВ (n = 67)
Возраст, лет	$52,92 \pm 5,10$ [49,84; 56,01]	$49,94 \pm 8,79$ [47,81; 52,10]
Индекс массы тела*, кг/м ²	$25,83 \pm 2,07$ [24,58; 27,08]	$28,91 \pm 4,46$ [27,82; 30,00]
Артериальная гипертензия	7 (0,78)	47 (0,70)
Курение	8 (0,62)	48 (0,72)
Наследственность	3 (0,23)	22 (0,33)
Нарушения углеводного обмена	5 (0,38)	12 (0,18)
Общий холестерин, ммоль/л	$4,49 \pm 1,94$ [3,32; 5,67]	$4,78 \pm 1,63$ [4,38; 5,17]
Триглицериды*, ммоль/л	$1,22 \pm 0,33$ [1,02; 1,42]	$1,61 \pm 0,65$ [1,45; 1,77]
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	$2,79 \pm 1,82$ [1,69; 3,89]	$3,05 \pm 1,50$ [2,68; 3,42]
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	$1,11 \pm 0,17$ [1,01; 1,21]	$1,02 \pm 0,29$ [0,95; 1,10]
Обструкционный индекс**	$6,92 \pm 5,36$ [3,68; 10,16]	$14,43 \pm 10,23$ [11,94; 16,93]
Легкая/средняя/тяжелая степень обструкции	9 (0,70) / 2 (0,15) / 2 (0,15)	24 (0,36) / 14 (0,21) / 29 (0,43)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ 95 % доверительного интервала или частоты встречаемости признака; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — достоверность различия, t-критерий Стьюдента.

Таблица 2. Клинико-инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель	Пациенты без ССО (n = 67)	Пациенты с ССО (n = 13)
Возраст, лет	49,85 ± 8,86 [47,69; 52,01]	53,46 ± 3,80 [51,16; 55,76]
Мужчины/женщины	59 (0,83) / 8 (0,17)	12 (0,92) / 1 (0,08)
Индекс массы тела*, кг/м ²	27,79 ± 3,82 [26,86; 28,72]	31,62 ± 5,35 [28,39; 34,86]
Артериальная гипертензия	44 (0,65)	10 (0,77)
Курение	45 (0,67)	11 (0,85)
Наследственность	16 (0,31)	9 (0,69)
Нарушения углеводного обмена	17 (0,25)	1 (0,08)
Высокие дозы статинов	25 (0,37)	8 (0,61)
Клопидогрел/тикагрелор в составе ДААТ	50 (0,75) / 17 (0,25)	9 (0,69) / 4 (0,31)
Общий холестерин, ммоль/л	4,73 ± 1,71 [4,31; 5,15]	4,73 ± 1,51 [3,81; 5,64]
Триглицериды, ммоль/л	1,53 ± 0,64 [1,37; 1,69]	1,64 ± 0,60 [1,27; 1,99]
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,99 ± 1,58 [2,60; 3,39]	3,09 ± 1,40 [2,24; 3,93]
Холестерин липопротеинов высокой плотности**, ммоль/л	1,06 ± 0,30 [0,99; 1,14]	0,90 ± 0,08 [0,85; 0,95]
ФВ***, нг/мл	46,95 ± 21,63 [41,68; 52,23]	72,24 ± 12,73 [64,55; 79,93]
Обструкционный индекс	13,16 ± 9,75 [10,79; 15,54]	13,46 ± 11,51 [6,50; 20,42]
Легкая/средняя/тяжелая степень обструкции	24 (0,36) / 14 (0,21) / 29 (0,43)	9 (0,70) / 2 (0,15) / 2 (0,15)

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$ 95% доверительного интервала или частоты встречаемости признака; * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ — достоверность различия, t-критерий Стьюдента.

Через два года наблюдения комбинированная конечная точка, включающая кардиоваскулярную смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, развитие острого инфаркта миокарда, тромбоз стента и выполнение повторной реваскуляризации, была зарегистрирована у 13 пациентов. У всех этих пациентов уровень ФВ был повышенным. Среди пациентов с нормальными значениями фактора фон Виллебранда не было отмечено ни одного ССО через два года наблюдения. При этом средний уровень этого параметра у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями был достоверно выше, чем у пациентов с более благоприятным течением заболевания: $72,24 \pm 12,73$ против $27,79 \pm 3,82$ нг/мл. Помимо уровня ФВ, были выявлены следующие предикторы неблагоприятного течения ИБС: более высокий индекс массы тела и наличие гипеоальфахолестеринемии на этапе включения в исследование. У пациентов с развившимися в течение двух лет ССО отмечался достоверно более высокий показатель индекс массы тела и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Остальные признаки в течение двух лет наблюдения не показали статистически достоверного влияния на риск повторных ССО у исследуемых пациентов (табл. 2).

Таблица 3. Классификационная таблица по модели прогноза течения заболевания и оценка точности прогноза

Результаты наблюдения	Прогноз		Совпадение (%)
	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение	
Благоприятное течение	66	1	98,5
Неблагоприятное течение	5	8	61,5
Всего	71	9	92,5

С помощью метода дискриминантного анализа определен ряд наиболее значимых признаков: уровень ФВ, возраст, индекс массы тела, обструкционный индекс, наличие нарушений углеводного обмена и атеросклероза брахиоцефальных артерий. Эти признаки включены в разработанную на основе многомерного математического моделирования прогностическую модель определения индивидуального риска развития повторных ССО. Самый высокий уровень значимости при прогнозировании риска в данной модели имел уровень ФВ с показателем $p < 0,0001$. Подробно применение этого метода мы описали ранее [4]. Статистическая значимость модели, позволяющая отнести пациента высокого или низкого риска повторных ССО в течение двух лет после перенесенного ОКС оказалась достоверной ($p < 0,001$). Классификационная способность модели определялась по данным исследуемой выборки и продемонстрировала значительную долю совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения — 92,5 %. Рассчитанный по предложенной методике вариант благоприятного течения заболевания в 98,5 % совпал с отсутствием ССО в течение двух лет наблюдения (табл. 3).

Ретроспективно оценить необходимость пролонгации ДААТ с использованием шкалы DAPT мы смогли у 58 пациентов: 10 чел. с ССО и 48 — без подобных осложнений. У 22 пациентов ЧКВ не проводилось, и поэтому шкала DAPT не могла быть применена. В соответствии со стандартной балльной системой оценки более длительная ДААТ требовалась 24 пациентам, при этом только у 6 из них развились сердечно-сосудистые осложнения, то есть в 25 % случаев из-за отсутствия пролонгированной ДААТ отмечено совпадение предполагаемого события с реально случившимся (табл. 4). Среди 32 пациентов, которым не требовалось пролонгировать ДААТ, у четверых развились ССО (12,5 %), у 28 пациентов повторных осложнений в течение двух лет не было (87,5 %).

Была проанализирована необходимость пролонгации ДААТ с использованием шкалы DAPT у пациентов с благоприятным (без ССО) и неблагоприятным течением заболевания. В группе пациентов без ССО пролонгация терапии требовалась 18 пациентам. Следует подчеркнуть, что у всех этих пациентов был выявлен повышенный уровень ФВ. Из 13 пациентов с неблагоприятным течением ИБС пролонгировать терапию согласно шкале DAPT необходимо было 6 чел., стандартный срок терапии требовался 4 пациентам.

У пациентов с повышенным уровнем ФВ стандартная ДААТ была показана 29 пациентам. Пролонгировать терапию требовалось 19 пациентам, у 6 чел. были зарегистрированы ССО через два года наблюдения. Среди пациентов с нормальным

Таблица 4. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений в течение двух лет после перенесенного чрескожного коронарного вмешательства в зависимости от необходимости пролонгирования двойной антиагрегантной терапии в соответствии с расчетом по шкале DAPT

Категория пациентов	Пролонгирование ДААТ	
	Требовалось (n = 24)	Не требовалось (n = 32)
Имеющие сердечно-сосудистые осложнения	6 (25 %)	4 (12,5 %)
Без сердечно-сосудистых осложнений	18 (75 %)	28 (87,5 %)

ФВ стандартная ДААТ была показана 5 пациентам, пролонгировать терапию требовалось также 5 пациентам. Ни у одного из них ССО не развились.

Обсуждение

Общепринятой в настоящее время тактикой является проведение ДААТ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС, но в последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих целесообразность пролонгирования ДААТ и на более длительный срок. Так, в исследовании PEGASUS было продемонстрировано достоверное снижение риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 15–16 % при использовании тикагрелора в дозах 90 или 60 мг два раза в день сроком до трех лет после перенесенного острого инфаркта миокарда [5]. У пациентов с ИБС, которым было выполнено ЧКВ, для решения вопроса о необходимости пролонгирования ДААТ применяют шкалу DAPT, включающую оценку ряда клинических и ангиографических показателей [1].

Есть основания полагать, что дополнение традиционных шкал некоторыми лабораторными маркерами позволило бы более дифференцированно подходить к определению тактики длительной антиагрегантной терапии. Для исследуемой нами категории больных перспективным маркером может служить уровень ФВ. Несмотря на очевидную роль данного показателя в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии и развитии эндотелиальной дисфункции, до сих пор нет единого мнения в отношении значимости повышения его уровня как дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска и маркера неблагоприятного течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом [2]. Считается, что повышение уровня ФВ у здоровых людей не позволяет с достаточной степенью достоверности прогнозировать риск развития коронарных событий. В то же время авторы опубликованного еще в 1997 г. результата исследования ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) высказали предположение о том, что ряд общепринятых факторов риска ИБС, такие как курение, гипертония, диабет и гиподинамия, могут оказывать свое воздействие на развитие заболевания опосредованно, через повышение уровня фибриногена плазмы, фактора VIII, а также ФВ [6]. Было выявлено, что высокие уровни фибриногена плазмы, фактора VIII, ФВ и уровня лейкоцитов связаны с увеличением общей смертности.

В ходе исследования мы изучали обусловленность гиперпродукции ФВ с другими факторами сердечно-сосудистого риска, а также выраженностью атеросклеротического поражения у пациентов с ранним развитием клинически значимого коронарного атеросклероза после перенесенного ОКС. При этом мы обнаружили достоверную связь между величиной ФВ и степенью коронарной обструкции. Об-

струкционный индекс у пациентов с повышенным уровнем ФВ был существенно выше, чем у лиц с показателем ФВ, находящимся в пределах нормальных значений.

Взаимосвязь между уровнем ФВ и степенью коронарной обструкции прослеживается и в других исследованиях. Так, Kato Y. и соавт. изучали связь между уровнем ФВ и состоянием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных ИБС, получавших статины [7]. Уровень ФВ положительно коррелировал со степенью поражения, выраженной в процентах от объема атеромы. Такие показатели, как возраст, мужской пол, индекс массы тела, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, курение, уровни липидов, мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка и скорость клубочковой фильтрации, на этот показатель не влияли. С помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа было показано, что более высокий уровень ФВ независимо связан с увеличением объема атеромы и может служить маркером остаточного сердечно-сосудистого риска, не зависящим от уровня липидов и наличия традиционных факторов риска.

В разработанной нами прогностической модели определения индивидуального риска развития повторных ССО величина ФВ имела самый высокий уровень значимости. Выявленные нами закономерности подтверждают результаты исследования Fuchs I. и соавт., показавших, что уровень ФВ в плазме крови значительно выше у пациентов с рецидивирующим ОКС, чем у тех, у кого повторных коронарных эпизодов не было [8].

Исходя из предположения, что пролонгирование ДААТ у наших пациентов могло бы снизить вероятность развития ССО, мы ретроспективно проанализировали возможность использования шкалы DAPT и сопоставили результаты анализа с реальным развитием ССО. При этом сердечно-сосудистые осложнения в течение двух лет развились у 25 % пациентов, которым была показана более длительная ДААТ, и у 12,5 % пациентов, не требовавших пролонгации терапии согласно шкале DAPT. При использовании разработанной нами ранее прогностической модели с использованием ряда факторов, в том числе уровня ФВ, совпадение предсказанного неблагоприятного течения заболевания с реальным развитием ССО было выше — 8 из 13 случаев, то есть 61,5 %. Кроме того, наша модель может быть применена в отношении всех пациентов, перенесших ОКС, независимо от того, было ли проведено ЧКВ или использовался другой метод лечения.

Выводы

Разработанная прогностическая модель, включающая определение уровня ФВ, позволяет с высокой надежностью и достоверностью прогнозировать вероятность развития ССО у пациентов с ранним коронарным атеросклерозом и может быть применена для уточнения показаний к пролонгированной двойной антиагрегантной терапии в дополнение к шкале DAPT, в том числе у пациентов, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству.

Литература/References

1. Yeh R. W., Secemsky E. A., Kereiakes D. J., Normand Sh. T., Gershlick A. H., Cohen D. J., Spertus J. A., Steg F. G., Cutlip D. E., Rinaldi M. J., Camenzind E., Wijns W., Apruzzese P. K., Song Y., Massaro J. M., Mauri L. DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and

- harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2016, vol. 315, pp. 1735–1749. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3775>
- Alekseeva I. V., Urazgildeeva S. A. Functional heterogeneity of the von Willebrand factor: pathogenetic significance and practical aspects of use in cardiology. *Kardiologiya*, 2022, vol. 62, no. 7, pp. 54–60. (In Russian)
 - Fitzgibbon G. M., Burggraf G. W., Groves T. D., Parkeret J. O. A double Master's two-step test: clinical, angiographic and hemodynamic correlations. *Ann. Intern. Med.*, 1971, vol. 74, no. 4, pp. 509–517. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-74-4-509>
 - Alekseeva I. V., Vasina L. V., Baranova E. V., Muzalevskaya M. V., Grigoriev S. G., Urazgildeeva S. A. Elevated level of von Willebrand factor as an additional risk factor for cardiovascular events in patients with early coronary atherosclerosis. *Translatsionnaya meditsina*, 2022, vol. 9, no. 2, pp. 14–25. (In Russian)
 - Dellborg M., Bonaca M. P., Storey R. F., Steg P. G., Im K.-A., Cohen M., Bhatt D. L., Ophuis T. O., Budaj A., Hamm Ch., Spinar J., Kiss R. G., Lopez-Sendon J., Kamensky G., Van de Werf F., Ardissino D., Kontny F., Montalescot G., Johanson P., Bengtsson O., Himmelmann A., Braunwald E., Sabatine M. C. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2019, vol. 5, no. 4, pp. 200–206. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz020>
 - Folsom A. R., Wu K. K., Rosamond W. D., Sharrett A. R., Chamblesset L. E. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 4, pp. 1102–1108. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.4.1102>
 - Kato Y., Iwata A., Futami M., Yamashita M., Imaizumi S., Kuwano T., Ike A., Sugihara M., Nishikawa H., Zhang B., Yasunaga Sh., Saku K., Miura Sh. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 17, p. e0589. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010589>
 - Fuchs I., Frossard M., Spiel A., Riedmüller A., Laggner A. N., Jilma B. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *J. Thromb Haemost.*, 2006, vol. 4, no. 12, pp. 2547–2552. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02239>

Статья поступила в редакцию 2 февраля 2023 г.;
рекомендована к печати 25 марта 2023 г.

Контактная информация:

Алексева Ирина Валерьевна — зав. диагностическим центром; slobodyuk@rambler.ru
Уразгильдеева Сорейя Асафовна — д-р мед. наук; docsau64@yandex.ru

Hyperproduction of von Willebrand factor as an additional criteria for prolonging antiplatelet therapy after acute coronary syndrome

I. V. Alekseeva¹, S. A. Urazgildeeva^{1,2}

¹ Center for Cardiac Medicine “Chernaya Rechka”

648, Primorskoye shosse, pos. Molodyozhnoye, St. Petersburg, 197729, Russian Federation

² St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

For citation: Alekseeva I. V., Urazgildeeva S. A. Hyperproduction of von Willebrand factor as an additional criteria for prolonging antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 1, pp. 28–37. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.103> (In Russian)

The purpose of the study was to assess the prospects for using the von Willebrand factor as an additional criterion for prolonging dual antiplatelet therapy in patients at risk of developing cardiovascular complications after acute coronary syndrome. The study involved 80 patients

who underwent acute coronary syndrome and/or surgical treatment of coronary heart disease. In addition to the standard clinical study, the level of von Willebrand factor was determined in all patients. In a prospective follow-up after two years, the incidence of recurrent cardiovascular complications was assessed and the need for prolongation of dual antiplatelet therapy was retrospectively calculated using a risk assessment scale. Among patients with normal level of von Willebrand factor, no cardiovascular complications were recorded after two years of follow-up. A number of the most important factors were identified, including the von Willebrand factor, were used in the predictive model for the development of recurrent cardiovascular complications. The classification ability of the model showed 92.5 % agreement between the forecast results and the observation results. According to the risk score, longer-term dual antiplatelet therapy was required in 24 patients, only 6 of whom developed cardiovascular complications. Of the 13 patients with such complications, six patients needed to prolong therapy according to the risk assessment scale, and 4 patients required the standard duration of therapy. When using the prognostic model developed by us, the percentage of coincidence of the predicted unfavorable course of the disease with the actual development of a cardiovascular complication was higher: in 8 out of 13 cases. The developed prognostic model, including the determination of the von Willebrand factor level, makes it possible to predict with high reliability and certainty the likelihood of developing cardiovascular complications in patients with early coronary atherosclerosis and can be used to clarify the indications for prolonged dual antiplatelet therapy in addition to the risk assessment scale, in patients not undergoing percutaneous coronary intervention inclusive.

Keywords: dual antiplatelet therapy, dual antiplatelet therapy score, von Willebrand factor, cardiovascular events.

Received: February 2, 2023

Accepted: March 25, 2023

Authors' information:

Irina V. Alekseeva — the Head of the Diagnostic Center; slobodyuk@rambler.ru

Soreya A. Urazgildeeva — Dr. Sci. in Medicine; docsau64@yandex.ru