

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»  
Министерство здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

СТОЙКО

Ольга Александровна

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЗИДУАЛЬНОЙ  
АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ  
СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Сергей Васильевич Шалаев

Екатеринбург – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Представление об остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.....	12
1.2. Двойная антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.....	17
1.2.1. Роль ацетилсалициловой кислоты при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST .....	19
1.2.2. Блокаторы P2Y <sub>12</sub> -рецепторов тромбоцитов .....	21
1.3. Тестирование функциональной активности тромбоцитов у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию .....	28
1.4. Понятия и проблемы коррекции высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов .....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Организация и протокол исследования .....	37
2.2. Общеклинические и инструментальные методы исследования .....	42
2.3. Специальное исследование.....	44
2.4. Методы статистического анализа.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	47
3.1. Клиническая характеристика больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.....	47
3.2. Результаты специального исследования больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.....	63
3.3. Результаты длительного наблюдения (16±6 месяцев) .....	80

3.3.1. Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у обследованных больных в динамике на фоне двойной антиагрегантной терапии.....	80
3.3.2. Характеристика и анализ исходов в период длительного наблюдения в группах больных с высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов.....	83
3.4. Прогностическое значение остаточной реактивности тромбоцитов и ряда клинико-лабораторных факторов у обследованных больных .....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	104
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали наиболее распространенной причиной смертности от неинфекционных заболеваний (НИЗ) во всем мире: на их долю в 2014 г. пришлось 17,5 миллиона смертей (46% от всех смертей, вызванных НИЗ). Из них около 7,4 миллиона смертей были вызваны инфарктом миокарда (ишемической болезнью сердца). По прогнозам экспертов к 2030 году от ССЗ (в основном от болезней сердца и инсульта) умрет около 23,6 миллиона человек [29].

По оценкам Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации за период с января по декабрь 2015 года умерло 1 911 413 человек, на 934 человека меньше, чем в 2014 году [23]. Несмотря на уменьшение количества общей смертности, смертность от ССЗ в нашей стране остается достаточно высокой и составляет 49,8% от общей. В 83,8% случаев причиной смерти становится ишемическая болезнь сердца (ИБС) или инсульт [20].

Острый коронарный синдром (ОКС) является основной причиной смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), на его долю приходится до 45 процентов летальных исходов (Manucci P.M. 1998) [111]. ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) - самый распространенный вариант ОКС и наиболее частое показание к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Данная группа пациентов очень неоднородна и характеризуется вариабельным прогнозом. Несмотря на успехи неинвазивного и инвазивного лечения данного состояния, смертность и частота осложнений остаются высокими и сопоставимы с таковыми у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПST) [93]. По результатам регистра OPERA (Montalescot G., 2007) внутрибольничная смертность у больных ИМПST и ИМБПST составила 4,6% и 4,3% соответственно, через 12 месяцев она составила уже 9,0% и 11,6% соответственно [118]. Это может быть связано с тем, что больные с ОКСБПST обычно старше, имеют более распространенное

атеросклеротическое поражение коронарного русла и более выраженную сопутствующую сердечную и внесердечную патологию.

Несомненно, повышенная функциональная активность тромбоцитов (ФАТ) влияет на частоту неблагоприятных исходов у кардиологических больных, особенно в периоде обострения ИБС [38,53,92,104,129,141,148,149].

Применение у пациентов высокого риска двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение года в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (клопидогрела) независимо от стратегии реваскуляризации позволяет уменьшить частоту неблагоприятных ишемических событий [102,107,119,133,147]. Тем не менее, серьезной проблемой остается развитие повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: до 10% больных с ОКСБПСТ, получающих ДАТТ в течение года переносят повторные ишемические эпизоды, у 2% больных отмечается тромбоз стента (Wallentin L, et al. N Engl. J. Med. 2009). По некоторым данным недостаточная эффективность антитромбоцитарного лечения обусловлена не только тяжестью основного процесса (атеросклероза) и исходными изменениями функции тромбоцитов, но и широкой вариабельностью чувствительности тромбоцитов к антиагрегантам. У некоторых пациентов, несмотря на приём антиагрегантов, сохраняется высокая реактивность к стандартным индукторам, используемым для лабораторной оценки степени ингибирования тромбоцитов [149]. Доказано, что в развитии недостаточного терапевтического эффекта при лечении как АСК, так и клопидогрелом важную роль играют две принципиально разные группы факторов: клиничко-демографические (в том числе лекарственное взаимодействие) и генетические (носительство полиморфизмов, уменьшающих или увеличивающих образование активного метаболита клопидогрела), что приводит к недостаточному или избыточному подавлению функции тромбоцитов [24,44,49,67,72]. В современной литературе данное понятие обозначается термином резистентность, невосприимчивость или остаточная реактивность тромбоцитов (ОРТ). Наличие у пациента высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) клинически проявляется тромботическими эпизодами, а

низкой реактивности тромбоцитов (НОРТ) - кровотечениям (POPULAR, 2009 г.; GRAVITAS, 2010г.; ARCTIC, 2011г.).

Появление более мощных, не зависящих от генетической вариабельности, блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецептора прасугрела и тикагрелора позволило улучшить прогноз после перенесенного ОКС, что подтвердилось в исследованиях PLATO (2009 г) и PEGASUS-TIMI 54 (2015 г). Но существуют сведения о наличии ВОРТ на фоне терапии тикагрелором (Bonello L, 2012 г; Laine M, 2013 г). Кроме того, быстрое и выраженное действие данного препаратов на P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов ассоциировалось с развитием геморрагических осложнений: частота совокупности больших и малых кровотечений по критериям PLATO была выше в группе тикагрелора (16,1%) по сравнению с клопидогрелом (14,6%, p=0,0084). Таким образом, вариабельность ответа на лечение антиагрегантами связано как с ишемическими, так и с геморрагическими осложнениями, что диктует необходимость изучения данных агрегаметрии для использования в клинической практике.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2015 г) указано, что исследование ОРТ может быть рассмотрено в индивидуальном порядке у пациентов, получающих клопидогрел. Исследование ОРТ оправдано в особых ситуациях, когда нет возможности заменить клопидогрел на тикагрелор и у больного имеется высокий риск тромботических осложнений.

В настоящее время между исследователями нет полного согласия по стандартизации методов тестирования ФАТ и общепринятых пороговых значений. Наиболее распространенные методы агрегаметрии это: световая трансмиссионная агрегаметрия; импедансная агрегаметрия - приборы Multiplate и Chronolog; оптическая агрегаметрия - прибор VerifyNow. В нашем исследовании проведена попытка дать дополнительную информацию относительно клинической значимости мониторинга функциональной активности тромбоцитов методом импедансометрии у пациентов с ОКСБПСТ, перенесшие ЧКВ и получающие ДАТ в разных комбинациях (клопидогрел или тикагрелор).

## **Цель исследования**

Оценить клинико-прогностическое значение резидуальной активности тромбоцитов у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST электрокардиограммы (ОКСБПST) в процессе проспективного многомесячного наблюдения.

## **Задачи исследования**

1. Среди больных ОКСБПST, получивших двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов) в нагрузочных дозах, провести оценку состояния резидуальной активности тромбоцитов.

2. Сопоставить остаточную реактивность тромбоцитов с уровнем сердечно-сосудистого риска, особенностями клинического течения ОКСБПST.

3. В процессе проспективного наблюдения больных ОКСБПST на протяжении последующих 10 - 22 (в среднем 16±6) месяцев оценить связь между риском сердечно-сосудистых осложнений (смерть вследствие инфаркта миокарда, повторные госпитализации в связи с ОКС, развитие ишемического инсульта) и состоянием резидуальной активности тромбоцитов.

4. Изучить динамику агрегации тромбоцитов в зависимости от характера проводимой ДАТТ (клопидогрел либо тикагрелор в дополнение к аспирину).

5. Оценить значение статочной реактивности тромбоцитов с позиции геморрагической безопасности ДАТТ.

## **Научная новизна исследования**

Впервые с использованием показателей АДФ-агрегации тромбоцитов в условиях длительного проспективного наблюдения (16±6 месяцев) было проведено изучение диагностического и прогностического значения тестирования данного показателя у больных, перенесших ОКСБПST и ЧКВ со стентированием коронарных артерий, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в

разных комбинациях (клопидогрел, либо тикагрелор в дополнении к аспирину). Установлено, что после нагрузочных доз дезагрегантами, 25% пациентов имеют исходно высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов, а 75% - низкий. Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелирует с риском по шкале GRACE ( $r=0,4$ ,  $p=0,01$ ) и тяжестью течения ОКС (кардиальные госпитальные осложнения регистрировались чаще у больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов 17% vs. 4%,  $p=0,028$ ). Повышение реактивности тромбоцитов от исходного уровня увеличивает риск развития повторных ишемических событий более чем в 2 раза на протяжении ближайшего года наблюдения, но преимущественно в первом полугодии. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов наряду с «традиционными» факторами сердечно-сосудистого риска – низкой приверженностью к ДАТТ, степенью гиперхолестеринемии, дилатацией левых отделов сердца, сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является неблагоприятным сочетанием для развития последующих кардиоваскулярных осложнений. Установлен диапазон низкого уровня АДФ-агрегации тромбоцитов (0-1 Ом), влияющий на развитие геморрагических осложнений (больших и малых кровотечений) у больных, перенесших ОКСБПСТ в период длительного наблюдения.

### **Практическая значимость исследования**

В настоящем исследовании продемонстрировано клиническое значение определение уровня АДФ-агрегации тромбоцитов в цельной крови методом импедансометрии у больных с ОКС без подъемов сегмента ST. Данный показатель может служить дополнительным критерием для выделения группы больных высокого риска по развитию кардиальных осложнений в госпитальном периоде. Определение функциональной активности тромбоцитов в динамике существенно расширяет имеющиеся возможности прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, помогает выделить больных с



высоким риском развития больших и малых кровотечений на фоне приема двойной дезагрегантной терапии. Тестирование функциональной активности тромбоцитов может быть одним из дополнительных ориентиров в принятии решения дальнейшей тактики ведения пациента.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Высокая исходная остаточная реактивность тромбоцитов (более 6 Ом) у больных ОКС без подъема сегмента ST после приема нагрузочных доз дезагрегантов является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим выделить категорию пациентов с высоким риском развития повторных ишемических событий, как в госпитальном периоде, так и на протяжении ближайших 6-ти месяцев наблюдения.

2. Низкая реактивность тромбоцитов на фоне ДАТТ (0 - 1 Ом) у больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и ЧКВ, является неблагоприятным прогностическим фактором, позволяющим выделить категорию пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений в период длительного наблюдения.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику кардиологического отделения №1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», материалы работы используются при проведении занятий, включены в дополнительное обучение курса повышения квалификации врачей на кафедре кардиологии ФПК и ППС с курсом СМП ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России.

## **Апробация работы**

Основные аспекты диссертационной работы представлены на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (55 ежегодная сессия РКНПК) «70 лет борьбы за жизнь» (г. Москва, 2015), на VIII Всероссийском форуме «Вопросы неотложной кардиологии» (г. Москва, 2015), на VIII терапевтическом форуме посвященном 70-летию Победы в Великой Отечественной войне «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г.Тюмень, 2015), на XXIII Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г. Москва, 2016). Результаты работы отмечены дипломом лауреата конкурса молодых ученых в рамках VIII терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов» (г.Тюмень, 2015). Апробация работы состоялась на заседании научной проблемной комиссии «Терапевтические науки» при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России 9 июня 2017 г., протокол №3 (г.Тюмень), а также на заседании Проблемной научной комиссии в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 31 октября 2017г., протокол № 2/17 (г.Екатеринбург).

## **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 28 научных работ (3 из которых с международным участием), в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 139 листах машинописного текста, включает 42 таблицы, 26 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, библиографического указателя, включающего 32 отечественных и 142 иностранных источников.

### **Личное участие автора**

Автор самостоятельно осуществляла набор, скрининг и ведение 120 пациентов, госпитализированных в связи с дебютом или обострением ишемической болезни сердца. Автор дважды определяла всем пациентам АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов методом оптической агрегометрии (при поступлении и через 3 месяца после выписки из стационара). Автором также произведен анализ, количественная оценка, систематизация и статистическая обработка полученного материала.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Представление об остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

Ишемическая болезнь сердца - ведущая причина нетрудоспособности и смертности во всем мире. ИБС, как любое хроническое заболевание, протекает с периодами стабильного течения и обострения. Наиболее опасным является период обострения ИБС, клинические варианты которого объединяются термином «острый коронарный синдром» [6,11,14,15,18,47].

**ОКС** – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать нестабильную стенокардию (НС) или острый инфаркт миокарда (ОИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST. Термин «ОКС» используется при первом контакте больного с врачом для обозначения обострения ИБС и не является диагнозом [104].

В соответствии с классификацией E. Braunwald ОКС подразделяются на ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [52].

ОКСБПST самый распространённый вариант ИБС и наиболее частое показание к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Частота госпитализированных больных с ОКСБПST составляет около 75% от общего числа случаев ОКС [55]. Результаты исследований 60-70-х годов установили, что частота неблагоприятных клинических событий, смерти и ИМ при ОКСБПST колебалась от 10% в первые 3 месяца до 17% в период первых двух лет наблюдения [45]. В настоящее время, несмотря на успехи неинвазивного и инвазивного лечения ОКСБПST, смертность и частота осложнений остаются высокими и сопоставимы с таковыми у больных ИМ с подъемом сегмента ST. Так, в пятилетнем наблюдении К.А. Fox с соавторами оценили исходы у больных ИМПST, ИМБПST, НС. Кумулятивный уровень смерти у больных ИМПST составил 22%, при ИМБПST/НС – 26%, в период длительного наблюдения (после

выписки из стационара): 66% летальных исходов у больных, перенесших ИМПСТ, 86% смертей у больных, перенесших ИМБПСТ и 97% - перенесших нестабильную стенокардию [78].

Таким образом, группа пациентов с ОКСБПСТ весьма неоднородна и характеризуется переменным прогнозом: у одних больных он может быть благоприятным, у других смертность в течение года может достигать 39% [108, 141]. ОКСБПСТ объединяет в себя нестабильную стенокардию и ИМ без подъема сегмента ST.

**Нестабильная стенокардия** - острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъемов ST, отсутствует выброс в кровотоки биомаркеров.

Для определения степени тяжести нестабильной стенокардии используют принятую в конце 80-х годов классификацию Е. Braunwald, представлена в таблице 1 [51].

Таблица 1 — Классификация нестабильной стенокардии по Braunwald

Класс	Описание
I	Стенокардия напряжения
	Впервые возникшая, тяжелая или прогрессирующая стенокардия напряжения в течение последних 2 месяцев
	Увеличение приступов стенокардии
	Снижение уровня нагрузки, при которой возникает стенокардия
	Отсутствие стенокардии покоя в течение последних 2 месяцев
II	Стенокардия покоя, подострая
	Стенокардия покоя в течение последнего месяца, но не последних 48 ч
III	Стенокардия покоя, острая
	Стенокардия покоя в течение последних 48 ч
Обстоятельства возникновения	
A	Вторичная
	Спровоцированная некоронарной патологией, например анемией, инфекцией, тиреотоксикозом, гипоксией
B	Первичная
C	Постинфарктная
	В течение 2 нед после инфаркта миокарда

**ИМБПST** – острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда. На начальных ЭКГ отсутствуют подъемы ST. У большинства больных, у которых болезнь начинается как ИМБПST, зубцы Q не появляются и в конце концов диагностируется не Q-ИМ. ИМБПST отличается от НС наличием повышенного уровня маркеров некроза миокарда, которые при НС отсутствуют [131].

Клиническая классификация инфаркта миокарда:

- Спонтанный ИМ (тип 1), связанный с ишемией вследствие первичного коронарного события, такого как эрозия бляшки и/или разрушение, растрескивание или расслоение.
- Вторичный ИМ (тип 2), связанный с ишемией, вызванной увеличением недостатка кислорода или его поступления, например, при коронарном спазме, коронарной эмболии, анемии, аритмии, гипер- или гипотензии.
- Внезапная коронарная смерть (тип 3), включая остановку сердца, часто с симптомами предполагаемой ишемии миокарда с ожидаемой новой элевацией ST и новой блокадой левой ножки пучка Гиса, выявлением свежего тромба коронарной артерии при ангиографии и/или аутопсии, наступившей смертью до получения образцов крови или перед повышением концентрации маркеров.
- ЧКВ-ассоциированный ИМ (тип 4а).
- ИМ, связанный с тромбозом стента (тип 4б), который подтверждён ангиографией или аутопсией.
- АКШ-ассоциированный ИМ (тип 5) [156].

Дифференциальный диагноз между НС и ИМБПST основывается на определении биохимических маркеров некроза миокарда (тропонины T или I, КФК MB).

**Патоморфологические аспекты острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.** В основе НС и инфаркта миокарда без зубца Q лежат общие патофизиологические процессы, которые способствуют развитию тромбоза коронарных артерий [61]. E. Falk обнаружил у большинства умерших тромбы, которые располагались в местах разрывов бляшек [74]. Создание и проведение коронароангиографического исследования позволило подтвердить наличие

атеротромбоза при ОКС [21]. Основное патологическое звено атеротромбоза – атероматозная нестабильная бляшка. В таких бляшках содержится бессосудистое, богатое липидами атероматозное ядро. Нестабильная бляшка, в отличие от стабильной, имеет тонкую покрышку, и подвержена разрыву [73]. Повреждающими факторами, воздействующими на бляшку, являются механическое воздействие кровотока (особенно при повышении ЧСС, либо аритмиях) и ослабление фиброзной капсулы [21].

Повреждение ранимой бляшки приводит к активации тромбоцитов (тромбообразованию). В процессе тромбообразования тромбоцит проходит четыре стадии: стадию активации, стадию секреции – высвобождение активных биологических веществ (тромбоксан, АДФ, серотонин, активация гликопротеиновых рецепторов – IIb/IIIa), стадию агрегации и стадию адгезии. В месте повреждения происходит адгезия тромбоцитов – это соединение тромбоцитов с фактором Виллебранда и коллагеном субэндотелиального слоя. Взаимодействие с коллагеном вызывает активацию тромбоцитов и агрегацию - соединение тромбоцитов друг с другом (рисунок 1). При этом сами тромбоциты, при помощи выделяемых веществ таких как - тромбоксан  $A_2$ , АДФ, серотонин, еще больше стимулируют агрегацию [173].

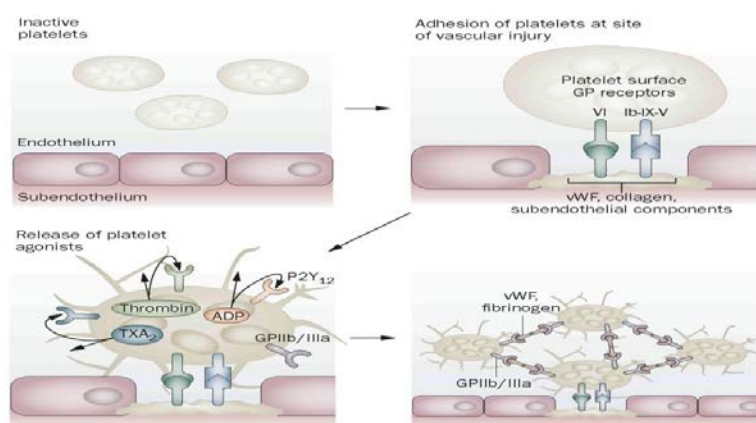


Рисунок 1 — Активация тромбоцитов (источник O.Yousuf & D.L.Bhatt) [64]

Агрегации тромбоцитов способствуют также тромбин и катехоламины. В результате формируется тромбоцитарный тромб [27,64]. Такие вещества как эндотелиальный релаксирующий фактор и простаглицин, продуцируемые в норме

эндотелиоцитами, высвобождаясь в кровоток, блокируют агрегацию тромбоцитов. При повреждении эндотелиоцитов синтез веществ, ингибирующих тромбоциты снижается, происходит увеличение агрегации. Также в месте поврежденной бляшки на фоне эндотелиальной дисфункции происходит спазм коронарной артерии, который вызывает тромбин, а также тромбоксан и серотонин, выделяемые тромбоцитами [74,112,169].

Установлено, что не все разрывы бляшек и связанные с ними тромбозы приводят к клиническим проявлениям ОКС [66]. Разрывы мелких бляшек приводят к проникновению тромботических масс внутрь бляшки, стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и дальнейшему росту бляшки, что приводит к развитию хронических стенозов и стабильной стенокардии [5, 50, 65, 80, 76].

У больных с ОКСБИСТ тромб носит характер пристеночного и не перекрывает сосуд полностью. большей частью он состоит из тромбоцитов, связанных между собою нитями фибрина («белый тромб»). У больных ОКСБИСТ тромб полностью перекрывает просвет коронарного сосуда, в состав такого тромба входят эритроциты («красный тромб»).

Таким образом, патогенез ОКС связан с образованием тромбоцитарного тромба на поверхности лопнувшей или эрозированной атеросклеротической бляшки [26]. Выраженность ишемии миокарда зависит от степени и длительности сужения или окклюзии коронарной артерии.

Ангиографические исследования показали, что для НС чаще характерен пристеночный, неокклюзирующий тромбоз, но, тем не менее, реально уменьшающий кровоток в бассейне пораженной артерии [34, 77, 87]. Возможны преходящие эпизоды тромботической окклюзии длительностью 10–20 мин, способствующие ухудшать коронарный кровоток. При ИМ без зубца Q ангиографическая картина близка к наблюдаемой при НС, внутрикоронарный тромб более устойчивый, периоды окклюзии более длительные (до 1 ч). Принципиальное отличие больных с ИМ без зубца Q от больных с НС состоит в большей длительности обструкции коронарной артерии, что приводит к некрозу



миокарда. ИМ с зубцом Q отличается развитием быстрой, полной и продолжительной (1 ч и более) окклюзии коронарной артерии хорошо фиксированным, прочным тромбом [21, 35, 82], поэтому у данной категории больных для быстрого восстановления коронарного кровотока разрешено применять тромболитические препараты и / или безотлагательную коронарную ангиопластику /стентирование коронарной артерии. У больных с ОКСБПСТ тромболитическая терапия не эффективна, поэтому в лечении применяют антитромбоцитарные средства и коронарную ангиопластику / стентирование коронарных артерий, сроки проведения которой зависят от степени риска заболевания [28, 132].

## **1.2. Двойная антитромбоцитарная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST**

Основные антитромбоцитарные препараты, применяемые при ОКСБПСТ:

- Ацетилсалициловая кислота (Аспирин).
- Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (*тиклопидин, клопидогрель, празугрель, тикагрелор, кангрелор, элиногрель*).
- Блокаторы гликопротеиновых (ГП) рецепторов П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> тромбоцитов (*абциксимаб, тирофибан, эптифибатид*) [44,24]. Препараты этого класса блокируют конечный этап процесса агрегации тромбоцитов – связывание активированных тромбоцитов между собой фибриногеном, который прикрепляется к тромбоцитарным рецепторам гликопротеина П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> [72]. Ингибиторы ГПР П<sub>2</sub>/П<sub>1</sub> применяются при проведении ЧКВ у больных ОКС высокого риска, у больных с высоким риском реокклюзии оперированного коронарного сосуда [16].
- Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов (*цилостазол, дипиридамола, трифлюзал*). Дипиридамола - у больных ИБС с развитой коллатеральной сетью

препарат может вызывать синдром обкрадывания, обусловленный его коронародилатирующим действием. Препарат не рекомендован для лечения ОКС.

- Ингибиторы рецепторов тромбина (антагонисты рецепторов активируемых протеазами) ворапаксар, атопаксар. Это новые антитромбоцитарные препараты, которые еще проходят клинические исследования. Представляют многообещающую стратегию в преодолении повторных ишемических событий без увеличения риска развития кровотечения [136].

Точки приложения антитромбоцитарных препаратов с различным механизмом действия представлено на рисунке 2 [173].

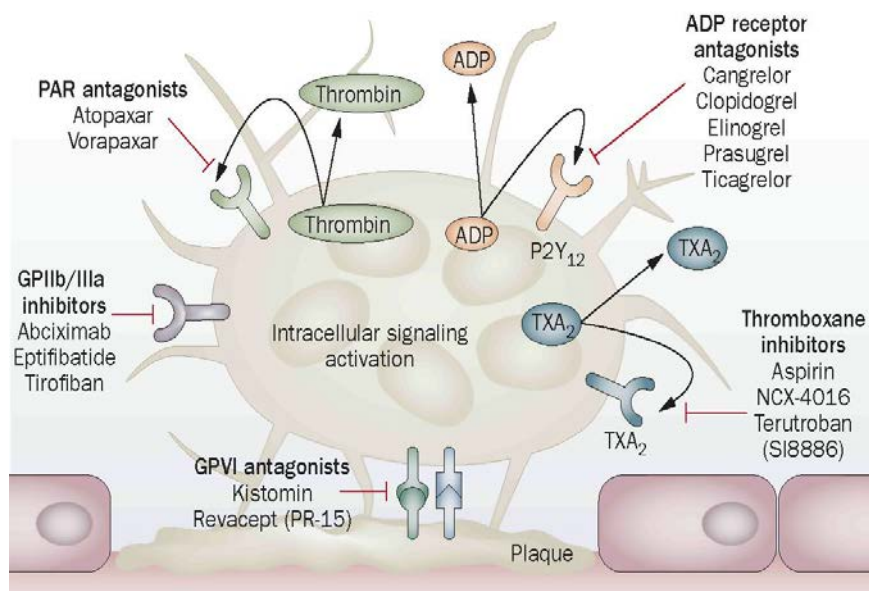


Рисунок 2 — Точки приложения антитромбоцитарных средств

Особое значение антитромбоцитарные средства приобрели при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), так как данная процедура сопровождается незначительным, но повреждением сосудистой стенки [1, 57, 88, 127, 153, 159, 172]. Доказано, что при проведении ЧКВ для профилактики тромботических осложнений необходима более «агрессивная» антитромбоцитарная терапия в более высоких дозах [2, 41].

К важнейшим клиническим достижениям последних лет следует отнести доказательства целесообразности применения при ОКС двойной

антиромбоцитарной терапии (ДАТТ) в течение года в виде комбинации ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов независимо от стратегии реваскуляризации для предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий [102, 107, 119, 133, 147].

Исследование CURE - одно из первых по ДАТТ [174]. Оно включало около 12,5 тысяч больных ОКС без подъёмов ST. Половина из них получали (в зависимости от сложившейся практики в конкретных медицинских центрах) аспирин 75-325 мг/день, вторая половина – одновременно с аспирином блокатор P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов - клопидогрел 75 мг/день. Вероятность наступления смерти, развития ИМ, мозговых инсультов, эпизодов выраженной ишемии к концу 1-х суток лечения оказалась на 34% ( $p < 0,003$ ) меньшей в группе комбинированной антитромботической терапии.

Согласно современным рекомендациям ДАТТ показа при лечении и профилактике многих ССЗ, в частности должна проводиться следующим категориям пациентов: больным, перенесшим ОКС, больным, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство, после аортокоронарного шунтирования (АКШ) и других операций по поводу атеросклеротического поражения сосудов. Больным со стабильной ИБС, без перенесенного ИМ в анамнезе необходимо пожизненно принимать аспирин, а при его непереносимости – клопидогрел. ДАТТ рекомендована пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), а также больным с перемежающейся хромотой [17, 81, 100, 103, 117, 120, 123, 168, 171].

### **1.2.1. Роль ацетилсалициловой кислоты при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST**

Уже давно известно (80-е гг. XX в.) [54, 146] что применение АСК/аспирина снижает риск смерти и инфаркта миокарда при ОКС. Механизм действия АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы, что нарушает образование из арахидоновой кислоты циклических эндопероксидов,

предшественников тромбосана  $A_2$  и простагландинов. Уменьшение содержания тромбосана  $A_2$  в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации.

Первые многоцентровые клинические исследования по аспирину (VA, RISC, ISIS-2) доказали его способность снижать риск развития острого инфаркта миокарда в 41–70% случаев [99, 167].

В 2002 г. в журнале «Antithrombotic Trialists' Collaboration» были опубликованы результаты мета-анализа 287 рандомизированных клинических исследований у 135 000 пациентов, в которых было показано, что при назначении аспирина в качестве антиагреганта отмечено снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (нефатальный ИМ и нефатальный мозговой инсульт) на 25. Также было установлено, что применение высоких доз аспирина (500–1500 мг) не имеет преимуществ в терапевтической эффективности перед средними (160–325 мг) и низкими (75–150 мг) дозами и довольно часто сопровождается желудочными осложнениями, либо риском развития кровотечения [8, 19, 31, 32, 95, 151, 155, 174].

Использование аспирина в первичной профилактике ИМ изучались в исследованиях The Physician'Health Study [146] и The British Physician Study [124]. Комбинированный анализ двух исследований среди лиц с низким риском ССЗ показал 33% снижение риска развития нефатального ИМ при лечении аспирином, отсутствие влияния на смертность, и увеличение риска геморрагических осложнений [28].

Таким образом, в настоящее время доказана эффективность аспирина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, однако его применение не рекомендовано для первичной профилактики в виду высокого риска развития кровотечений [122].

В некоторых исследованиях (ESSENCE, PRISM PLUS) было установлено, что у больных ОКС ближайший прогноз зависит от предшествующего приема аспирина. Так, в исследовании PRISM PLUS (1998г) частота развития ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения за больными, перенесшими ОКС, составила 12,1% среди больных, не принимавших

ранее аспирин, и 23,5% – среди лиц, принимавших аспирин до развития обострения. Было установлено, что существуют пациенты, не реагирующие на аспирин, что привело к появлению понятия «аспиринорезистентность». По данным различных авторов «аспиринорезистентность» встречается от 5% до 48%. На «аспиринорезистентность» влияют различные факторы – от клинико-демографических (в т.ч. лекарственного взаимодействия) до генетических [3, 13, 30, 32, 46].

Тем не менее, несмотря на наличие у некоторых больных «аспиринорезистентности» лечение аспирином рекомендуется всем больным с подозрением на ОКС при отсутствии явных противопоказаний [93].

### 1.2.2. Блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов

Блокаторы P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов включают в себя тиклопидин, клопидогрель, прасугрель и тикагрелор, а также кангрелор и элиногрель.

Краткая характеристика блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов:

- Тиклопидин — первый тиенопирин, показавший большую эффективность в составе ДААТ, начало действия через 2-4 часа, доказательная база: CATS, STIMS, гематологически токсичен.
- Клопидогрель — тиенопирин, необратимо блокирует P2Y<sub>12</sub>-рецепторы тромбоцитов, пролекарство — действует при образовании активных метаболитов, начало действия через 2-4 часа, имеет наибольшую доказательную базу в качестве второго компонента ДАТТ: CAPRIE, CURE, CURE-PCI, CREDO и др.
- Прасугрель — тиенопирин, необратимо блокирует P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, пролекарство — действует при образовании активных метаболитов, начало действия через 30 минут, доказательная база — TRITONTIMI 38, TRILOGY-ACS.
- Тикагрелор — циклопентилтриазолопиримидин, активное лекарство - прямо и обратимо ингибирует P2Y<sub>12</sub>-рецепторы, начало действия через 30 минут, доказательная база — PLATO, PEGASUS.

- Кангрелор — циклопентилтриазолопиримидин, прямой, обратимый ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, внутривенная форма, доказательная база — CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM, CHAMPIONFHOENIX.
- Элиногрель — тиенопиридин, прямой, обратимый ингибитор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, включает оральную и внутривенную форму, доказательная база — INNOVATE-PCI

**Клопидогрел** представитель второй генерации тиенопиридинов, является пролекарством и метаболизируется в печени системой Цитохром Р 450. Превосходство клопидогрела над аспирином в отношении снижения риска повторных ишемических событий ( $p=0,043$ ) было продемонстрировано в исследовании CAPRIE (клопидогрел против аспирина у пациентов с риском повторных ишемических событий на 19185 пациентов) [84].

В исследовании CURE клопидогрел показал клиническое превосходство в двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин плюс клопидогрел) у 12562 пациентов без стойких подъемов сегмента ST (20% снижение риска коронарных событий в группе клопидогрела при нестабильной стенокардии,  $p<0,001$ ). В рамках субисследования CURE-PCI было установлено, что раннее назначение клопидогрела (за 6 ч до ЧКВ) снижает частоту сердечной смерти, ИМ и необходимость в экстренной реваскуляризации в течение 30 дней после ЧКВ в сравнении с больными, которым дали клопидогрел в момент ЧКВ (4,5 и 6,4% соответственно,  $p=0,03$ ) [115]. У больных, получавших клопидогрел до и после ЧКВ в течении 28 дней частота неблагоприятных исходов была достоверно ниже (6%), чем в группе плацебо (8%;  $p=0,047$ ). Результатами данного исследования явились рекомендации в назначении клопидогрела за 6 ч до ЧКВ с длительным последующим приемом после ЧКВ.

В исследовании CREDO изучали эффективность 12-месячной терапии клопидогрелом в дозе 75 мг/сутки в сочетании с аспирином, в сравнении с плацебо. Установлено что длительный прием больными после ЧКВ клопидогрела с аспирином приводит к снижению риска развития смерти, ИМ и инсульта на 27% [42].

В крупномасштабных исследованиях COMMIT/CCS-2 и CLARITY установлено, что клопидогрел совместно с аспирином предотвращает рецидив ИМ ( $p=0,01$ ), инсульта ( $p=0,3$ ) и смертельные исходы ( $p=0,03$ ) у больных с подозрением на острый ИМ [60, 135].

В исследовании CHARISMA с участием 15 603 пациентов, установлена нецелесообразность ДАТТ в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий и доказана эффективность данной терапии у больных с установленной кардиоваскулярной патологией [46].

Результаты исследования CURRENT-OASIS 7 с участием 25 тысяч пациентов установили, что удвоение нагрузочной дозы клопидогрела улучшало исход у пациентов, подвергшихся инвазивному лечению [116].

Несмотря на применение ДАТТ в виде комбинации АСК и клопидогрела, серьезной проблемой остается относительно высокая частота развития повторных ишемических событий после ОКС [164]. Изучено, что резистентность к клопидогрелу встречается от 5 до 45% случаев (таблица 2) и зависит от многих факторов.

Таблица 2 — Частота резистентности к клопидогрелу по данным различных авторов

Исследование и доза	Метод исследования	% резистентности
Gurbel P. et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	15-31%
Muller I. et al. 600 мг	Оптическая агрегометрия	5-11%
Lepantalo A. et al. дозировка неизвестна	Оптическая агрегометрия	40%
Matetzky S. et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	25%
Angiolillo D. et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	44%
Serebruanu V. et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	4,2-4,8%
Samara W. et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	12,9%
Grossman et al. 300 мг	Оптическая агрегометрия	17,5%
Lev E. et al. дозировка неизвестна	Оптическая агрегометрия	24%
Cuisset et al. 75 мг	Оптическая агрегометрия	25%
Айнетдинова Д.Х. 300 мг	Оптическая агрегометрия	18,2-24,1%
Фролова Н.С. 600 мг	Оптическая агрегометрия	28%
Ахмедярова Л.Б. 75 мг	Оптическая агрегометрия	32,5%



Доказано, что в развитии недостаточного терапевтического эффекта при терапии клопидогрелом важную роль играют клинико-демографические (пол, возраст, индекс массы тела, сахарный диабет, почечная недостаточность, системное воспаление, количество тромбоцитов, гематокрит, уровень фибриногена, ОКС, низкая фракция выброса левого желудочка, курение, неадекватная доза препарата, а также сопутствующее лечение) [36, 71, 161], и генетические факторы, влияющие на фармакокинетику или фармакодинамику препарата [79]. Несмотря на разнообразие факторов, среди всех причин, наибольшее влияние оказывают генетические факторы. Установлено, что носительство аллельного варианта CYP2C19\*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела, а носительство же аллельного варианта CYP2C19\*17 приводит к усилению биотрансформации и повышению антиагрегантного действия клопидогрела, что потенциально может привести к развитию кровотечений [68, 94, 98, 109, 113].

Появление новых блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (prasugrela и тикагрелора), механизм действия которых не зависит от генетической вариабельности, позволили улучшить прогноз.

**Прасугрел** — относится к группе тиенопиридинов, препарат селективно и необратимо подавляют P2Y<sub>12</sub> рецепторы тромбоцитов. Как и клопидогрел, является пролекарством, и для ингибирования функции тромбоцитов ему необходимо превратиться с помощью тех же цитохромов в активный метаболит. Активные метаболиты обоих препаратов практически одинаково подавляют функцию тромбоцитов, но у prasugrela метаболит образуется быстрее за счет более эффективного и стабильного метаболизма (требуется одно превращение в печени), что ускоряет начало антиагрегантного эффекта. Подавление функции тромбоцитов на 50% происходит через 30 мин после приема препарата. Анализ образцов крови 13608 пациентов с ОКС (подвергнутых ЧКВ) вошедших в исследование TRITON-TIMI 38 [114], показал, что носительство медленно функционирующих аллелей CYP2C19 не оказывает существенного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику prasugrela и не влияет на клинические



исходы у больных, принимавших прасугрел. Первичная конечная точка эффективности имела место у 12.1% больных, получавших клопидогрел и у 9.9% больных, получавших прасугрел (отношение рисков прасугрел по отношению к клопидогрелу, 0.81; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.73 до 0.90;  $p < 0.001$ ). В группе прасугрела обнаружено достоверное уменьшение частот инфаркта миокарда (9.7% для клопидогрела vs. 7.4% для прасугрела;  $p < 0.001$ ), ургентных (неотложных) реваскуляризаций целевого сосуда (3.7% vs. 2.5%;  $p < 0.001$ ), и тромбоза стентов (2.4% vs. 1.1%;  $p < 0.001$ ). Крупные кровотечения наблюдались у 2.4% больных, получавших прасугрел, и у 1.8% больных, получавших клопидогрел (отношение рисков 1.32; 95% ДИ, 1.03 до 1.68;  $p = 0.03$ ). Кроме того, в группе прасугрела была более высокой частота угрожающих жизни кровотечений (1.4% vs. 0.9%;  $p = 0.01$ ), включая нефатальные кровотечения (1.1% vs. 0.9%; отношение рисков, 1.25;  $p = 0.23$ ) и фатальные кровотечения (0.4% vs. 0.1%;  $p = 0.002$ ).

Таким образом, прасугрел оказался эффективнее клопидогрела у больных с ОКС, подвергнутых ЧКВ, и одобрен мировыми экспертами для лечения больных данной категории, но с некоторыми ограничениями, в основном связанными с повышением риска геморрагических осложнений.

Исследование TRILOGY ACS проводилось в продолжение исследования TRITON-TIMI 38. В двойное слепое рандомизированное исследование были включены 9 326 пациентов в возрасте до 75 лет с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (не подвергнутые ЧКВ), которые получали прасугрел 10 мг/сут или клопидогрел 75 мг/сут в течение до 30 месяцев в сочетании со стандартной терапией. Результаты исследования показали, что применение прасугрела в составе продолжительной терапии больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и не подвергавшихся ЧКВ в остром периоде заболевания, не имеет преимуществ перед применением клопидогрела и не сопровождается повышением риска кровотечений [130].

**Тикагрелор** не является пролекарством, действует непосредственно на P2Y<sub>12</sub>-рецептор к АДФ, не требует метаболической активации в печени, как

клопидогрел [165]. По данным лабораторных исследований, тикагрелор быстрее действует и вызывает более выраженное ингибирование агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел (исследование ONSET-OFFSET) [90].

Тикагрелор обладает клинически доказанными преимуществами по сравнению с клопидогрелом у пациентов с острым коронарным синдромом, что было продемонстрировано в ходе крупного международного клинического исследования PLATO [163]. В исследование были включены 18 624 больных, госпитализированные в стационар с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Основной комбинированный показатель сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда или инсульта в течение 12 месяцев в группе тикагрелора встречался реже, чем в группе клопидогрела, у 9,8 и 11,7% больных, соответственно (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92;  $p < 0,001$ ) [165]. Результаты анализа установили снижение частоты развития «комбинированной конечной точки», включавшей общую смертность, развитие инфаркта миокарда или инсульта с 12,3 до 10,2% ( $p < 0,001$ ); частоты развития инфаркта миокарда с 6,9 до 5,8% ( $p = 0,005$ ) и сердечно-сосудистой смертности с 5,1 до 4,0% ( $p = 0,001$ ) при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом [138]. Между группами частота развития инсульта статистически значимо не различалась (0,2% vs. 0,1%,  $p = 0,10$ ). У стентированных больных, частота развития тромбоза стента была ниже у пациентов, получавших тикагрелор в сравнении с клопидогрелом (частота такого осложнения достигала 1,3 и 1,9%, соответственно;  $p = 0,009$ ). Тикагрелор по сравнению с клопидогрелом снижал общую смертность у пациентов с инвазивной стратегией ведения в течение 1 года на 20% (снижение абсолютного риска 1,1%) [68].

В генетическом субанализе исследования PLATO не установлено влияния генетической вариабельности на эффективность тикагрелора [163].

Опубликованы результаты первого рандомизированного сравнения фармакодинамики тикагрелора и прасугрела при инфаркте миокарда с подъемами ST (ИМПСТ). Установлено, что тикагрелор по сравнению с прасугрелом

эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов у больных с ОКС и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов через 5 и более суток лечения [33].

Роль тикагрелора во вторичной профилактике инфаркта миокарда изучалась в исследовании PEGASUS-TIMI 54. В исследовании было включено 21 162 пациента, которые распределены на 3 группы – низкой дозы тикагрелора, высокой дозы тикагрелора или плацебо. Все они перенесли ИМ в среднем за 1,7 года до рандомизации, прием аспирина был продолжен во всех группах. По расчетам исследователей, на каждые 10 000 начавших лечение пациентов прием 90 мг тикагрелора 2 раза в день может предотвратить 40 случаев первичной конечной точки, но привести к 42 случаям больших кровотечений (по классификации TIMI) в год. Прием 60 мг тикагрелора два раза в сутки может предотвратить ежегодно 40 случаев первичной конечной точки ценой 31 случая больших кровотечений. Авторы и комментаторы исследования подчеркивают, что вторичная профилактика ИМ остается во многом вопросом хрупкого баланса между риском и пользой, при этом опыт других исследований, в том числе и с клопидогрелом не указывает на рост смертности в связи с повышением риска кровотечений [48]. Таким образом, тикагрелор по 180 мг в нагрузочной дозе перед ЧКВ, затем 90 мг 2 раза в сутки рекомендуется назначать всем пациентам со средним и высоким риском ишемических исходов, не зависимо от начальной стратегии лечения [93].

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая АСК в комбинации с блокатором P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, или тикагрелор), является эффективным методом лечения больных с ОКС (как с подъемом так и без подъема сегмента ST), а также больных стабильной ИБС, подвергаемых плановой ЧКВ. Выбор второго антиагреганта определяется степенью доказанности в конкретной клинической ситуации, что отражено в современных клинических рекомендациях.

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 по применению ДАТТ при ОКСБПСТ следующие: аспирин - 150-300 мг не кишечнорастворимая форма, затем 75-100 мг /сутки неопределенно долго (IA). P2Y<sub>12</sub> блокатор тромбоцитов - нагрузочная доза тикагрелора (I A), или прасугрела (I B), или

клопидогрела (IB), затем в течение 12 месяцев (при отсутствии высокого риска кровотечения) [134].

### **1.3. Тестирование функциональной активности тромбоцитов у больных, получающих двойную антитромбоцитарную терапию**

В начале 1960-х годов, учёные из Великобритании Борн и О'Брайен, независимо друг от друга разработали простой оптический метод измерения агрегации тромбоцитов. Данный метод широко используется в настоящее время для выявления и диагностики дефектов функции тромбоцитов, оценки фармакодинамического эффекта лекарственных средств (определение степени ингибирования тромбоцитов, оценка эффективности), а также для изучения прогноза с использованием коммерчески доступных агрегометров [25]. В таблице 3 представлены наиболее часто применяемые методы измерения активности тромбоцитов с указанием преимуществ и недостатков каждого [46].

Разработка препаратов, влияющих на P2Y<sub>12</sub> рецепторы, привели к тому, что изучение функции тромбоцитов связано, в основном, с антиагрегантами, влияющими на АДФ-зависимые рецепторы, и, в первую очередь, с клопидогрелом. Кроме того, тестирование эффективности аспирина (с помощью арахидоновой кислоты) - методологически более сложное и менее надежное, чем измерение уровня АДФ-агрегации тромбоцитов в ответ на лечение блокаторами P2Y<sub>12</sub>- рецепторов тромбоцитов [121,110]. Большинство из доступных методов по изучению антиагрегантной эффективности аспирина не являются специфичными, так как отражают общий провоспалительный и гиперреактивный статус пациентов, а не торможение тромбоцита аспирином 'per se - само по себе' [58]. Так, в исследовании ADAPT – DES не выявлено различий в ответе на аспирин между пациентами с наличием и без тромбоза стента [125,148]. Таким образом, тестирование эффективности аспирина в настоящее время не рекомендовано.

Таблица 3 — Основные методы измерения активности тромбоцитов

Параметры	Методы оценки функции тромбоцитов				
	Оптическая трансмиссионная агрегаметрия	VASP	PFA-100	VerifyNow	Multiplate, Chronolog
Клинический материал	Плазма	Цельная кровь	Цельная кровь	Цельная кровь	Цельная кровь
Стимулятор	АДФ	ADP	АДФ+коллаген	АДФ	АДФ
Время теста	20-25 мин	2-3 часа	8 мин	6 мин	10 мин
Автоматизация	нет	нет	да	да	частичная
Стандартизация	Нет	да	да	да	Да
P2Y12-специфичность	частичная	полная	частичная	частичная	частичная
Порог повышения риска ишемических событий	Отсутствует	> 50% PRI	Не регламентирован	>208 PRU	> 46 U >24 Ом
Порог повышения риска кровотечений	Отсутствует	< 16% PRI	Не регламентирован	< 85 PRU	< 19 U <6 Ом
Основные преимущества	Исторический золотой стандарт	Высокая P2Y12 специфичность, имеет преимущество при оценке кровотечений	Стимуляция в состоянии потока, относительная простота и скорость измерения	Большой клинический опыт, прикроватная оценка, простота и скорость получения результатов, отсутствие контакта с цельной кровью	Большой клинический опыт
Основные недостатки	Отсутствие стандартизации, порог развития сердечно-сосудистых событий варьирует	Необходимость в проточной цитометрии, значительные временные потери	Зависимость результатов от фактора Виллебранда	Низкие значения гематокрита и числа тромбоцитов влияют на результаты	Частичная автоматизация, контакт с кровью, стоимость
PFA – анализатор функции тромбоцитов (аналог времени кровотечения <i>in vitro</i> ); VASP – фосфолирование вазодилататор-стимулированного фосфопротеина (метод, основанный на проточной цитометрии); PRU (Platelet Reactivity Units) – единицы реактивности тромбоцитов; PRI – индекс реактивности тромбоцитов.					

Число людей, у которых должна использоваться ДАТТ, огромно, однако её эффективность имеет определённые ограничения. Наиболее болезненно воспринимаются повторные ишемические события у пациентов, которым успешно была устранена основная причина возникновения ОКС. По данным исследования PLATO частота развития смерти от всех причин составила 5,9%, ИМ-6,9%, а тромбоз стента-1,6% в течение года после ОКС [166]. Установлено, что у некоторых пациентов, несмотря на приём ДАТТ, сохраняется высокая реактивность к стандартным индукторам, используемым для лабораторной оценки степени ингибирования тромбоцитов - арахидоновой кислоты для аспирина, АДФ - для клопидогрела, прасугрела и тикагрелора [10]. Кроме того, комбинированное применение антитромбоцитарных средств может сопровождаться такими осложнениями как кровотечения. Таким образом, изучение ФАТ у больных, перенесших ОКС, и получающих ДАТТ для управления рисками кардиоваскулярных осложнений остается актуальным.

#### **1.4. Понятия и проблемы коррекции высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов**

Для объективной оценки функции тромбоцитов применяются термины «высокая остаточная реактивность тромбоцитов» (ВОРТ) и «низкая остаточная реактивность тромбоцитов». ВОРТ – увеличение относительно определенного диапазона уровня функциональной активности тромбоцитов после приема рекомендованной дозы антитромбоцитарного препарата, НОРТ — уменьшение относительно определенного диапазона уровня функциональной активности тромбоцитов после приема рекомендованной дозы антитромбоцитарного препарата [83]. Диапазон нормальных значений функциональной активности тромбоцитов получают при сопоставлении лабораторных данных и проспективных наблюдений за пациентами. По результатам многоцентрового регистра ADAPT-DES (2013г, прибор VerifyNow) с участием 8583 пациентов с

ИБС, из них 50% больных с ОКС, перенесших ЧКВ установлено, что ВОРТ PRU>208 независимо ассоциировалась с риском тромбоза стента как в первые 30 дней (ОШ 3,00; 95% ДИ 1,39-6,49;  $p=0,005$ ), так и через год после вмешательства (ОШ 2,49; 95% ДИ 1,43-4,31;  $p=0,001$  и ОШ 1,42; 95% ДИ 1,09-1,86;  $p=0,01$ ) [148]. Было выявлено, что риск развития ишемических осложнений оказался выше у пациентов с ОКС по сравнению со стабильной ИБС [104]. В этом же исследовании продемонстрировано, что значения PRU < 208 увеличивает риск развития кровотечений (ОШ 0,73; ДИ 0,61–0,89;  $p=0,002$ ). Результатом исследований ФАТ при приеме ДАТТ явилась попытка разработать «терапевтическое окно» по аналогии с лечебным диапазоном международного нормализованного отношения при терапии варфарином [89, 140, 142]. В таблице 3 представлены некоторые методы и установленные границы «терапевтического окна».

Целесообразность тестирования ФАТ у кардиологических больных подверглась сомнению в французском регистре VERIFRENCHY (n=1001, прибор VerifyNow, 2014г). По результатам годового наблюдения за пациентами не установлено достоверных различий в частоте сердечно-сосудистой смерти, развития ИМ или определенного/вероятного тромбоза стента между пациентами с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и пациентами с нормальной активностью тромбоцитов (ОШ 1,66; 95% ДИ 0,78-3,54;  $p=0,18$ ) [128]. Но данный регистр имел некоторые ограничения в дизайне, что, несомненно, сказалось на результатах: 1) низкий процент пациентов с ОКС - 21,6%; 2) 1/4 пациентов получали двойную дозу клопидогрела, что снижало частоту развития ишемических осложнений; 3) применение ингибиторов Пб/Ша-рецепторов гликопротеина до и после ЧКВ в группе ВОРТ (5,0% против 3,7%;  $p=0,05$ ) [150].

Доказано, что следствием недостаточного подавления повышенной активности тромбоцитов при приеме ДАТТ после перенесенного ОКС может стать повторное сердечно-сосудистое событие или тромбоз стента [85, 154, 158], а избыточное подавление - привести к кровотечениям. Встает вопрос о необходимости и возможности преодоления ВОРТ и НОРТ путем изменения



терапии по результатам мониторинга ФАТ. В настоящее время известны результаты четырех крупных клинических исследований с модификацией антиагрегантной терапии по результатам измерения активности тромбоцитов методом VerifyNow для управления рисками кардиоваскулярных осложнений: GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC и ANTARCTIC [59, 63, 126, 157].

В исследовании TRIGGER-PCI было включено 423 пациента с ИБС, получающих ДАТТ, агрегаметрия проводилась через 24 часа после ЧКВ и 2-7 часов после назначения клопидогрела в дозе 75 мг. Пациенты с ВОПТ (PRU>208) были распределены в группы прасугрела 10 мг/сутки или клопидогрела 75 мг/сутки. Исследование остановлено досрочно в связи с низкой частотой развития конечных точек [157]. Необходимо отметить, что в исследование включали больных с низким риском неблагоприятных исходов, для которых ВОПТ не имеет большой прогностической ценности, в отличие от пациентов с ОКС.

В исследовании GRAVITAS было включено 5429 пациентов (из них 60,2% с ИБС вне обострения и 39,8% с ОКС без подъема сегмента ST), получавших ДАТТ (клопидогрел и аспирин). Агрегаметрия проводилась через 12-24 часов после ЧКВ. ВОПТ (PRU  $\geq$ 230) была выявлена у 2214 пациентов (40,8%), которые в дальнейшем были рандомизированы в группы стандартной дозы клопидогрела (75 мг) или удвоенной (150 мг) в течение 6 месяцев (нагрузочная доза составляла 600 мг). Анализ данных показал, что увеличение дозы клопидогрела не снижало частоту развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или тромбоза стента (отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58-1,76;  $p=0,97$ ) и не влияло на частоту кровотечений (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,31-1,11;  $p=0,10$ ) через 6 месяцев [126]. Очевидными недостатками исследования GRAVITAS являлось включение в основном стабильных пациентов с низким риском развития неблагоприятных исходов.

В исследовании ARCTIC участвовало 2440 пациентов со стабильной ИБС (73%) и ОКС (27%), была проведена попытка установить целесообразность тестирования ФАТ у кардиологических больных. У части больных – проводили тестирование ФАТ и изменение терапии по результатам тестирования, вторая



часть больных подверглась стандартному ведению. Порог ВОРТ составлял более 235 PRU. Пациентам с ВОТР (34,5%) перед выполнением ЧКВ назначалась нагрузочная доза клопидогрела (600 мг), либо прасугрела (60 мг). После ЧКВ пациенты с ВОРТ получали 150 мг клопидогрела (80,2%) или 10мг прасугрела (3,3%). Через 14-30 дней пациенты с ВОРТ были переведены с клопидогрела на прасугрел 10 мг или получали дополнительно 75 мг клопидогрела, а пациенты с НОРТ были переведены на клопидогрел 75 мг. Спустя год наблюдения за пациентами стратегия выбора терапии на основании тестирования ФАТ не продемонстрировала преимуществ по сравнению со стандартной стратегией ведения пациентов: частота развития ишемических (ОШ 1,13; 95% ДИ 0,98-1,29;  $p=0,10$ ) и геморрагических осложнений достоверно не различались (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,46-1,05) [63]. Следует отметить, что в данном исследовании отмечалось: 1) низкая доля пациентов с ОКС (27%); 2) большинство событий, входящих в первичную конечную точку, было обусловлено ИМ 4а типа, т.е. ИМ, связанным с ЧКВ; 3) лишь небольшая часть больных получала прасугрел для преодоления ВОРТ (3,3% были переведены на прасугрел до процедуры и 17% – при последующем наблюдении в течение 14-30 дней), что, несомненно, сказалось на частоту «конечных точек».

Таким образом, большинство проводимых исследований имели ряд серьезных ограничений. В итоге частота неблагоприятных исходов оказалась недостаточной для надежного сопоставления эффективности и безопасности практиковавшихся подходов. Кроме того, сроки и методы оценки функциональной активности тромбоцитов, а также само определение высокой остаточной реактивности тромбоцитов могли быть не оптимальными. Все это позволяет надеяться, что при соответствующем отборе больных и антитромбоцитарного лечения, замещающего клопидогрел, подход, учитывающий функциональную активность тромбоцитов, сможет оказаться полезным.

Как показали результаты исследования ANTARCTIC ( $n=877$ , в возрасте 75 лет и старше), завершившегося в 2016 г., мониторинг ФАТ и

индивидуальная коррекция антиагрегантной терапии на его основе не улучшают клинические исходы у пожилых пациентов с ОКС, которым выполняется стентирование коронарных артерий. Всем пациентам была начата терапия прасугрелом в дозе 5 мг, после чего 442 пациента были рандомизированы в группу продолжения лечения в той же дозе, а 435 человек – в группу, где проводился мониторинг функции тромбоцитов и, при необходимости, соответствующая коррекция дозы. Те пациенты, у которых реактивность тромбоцитов находилась в целевом диапазоне, продолжали получать прасугрел в дозе 5 мг. Пациенты с высокой реактивностью тромбоцитов переходили на увеличенную дозу прасугрела (10 мг). В случаях низкой реактивности тромбоцитов препарат менялся на клопидогрел 75 мг. Через 28 дней функция тромбоцитов определялась еще раз и, если реактивность тромбоцитов выходила за рамки целевого диапазона, лечение вновь корректировалось.

Первичной конечной точкой исследования была комбинация смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стента, экстренной реваскуляризации и геморрагических осложнений в течение 1 года. Эта конечная точка имела практически одинаковую частоту в обеих группах исследования: 27,6% в группе мониторинга и коррекции лечения и 27,8% в группе обычного лечения (отношение рисков [ОР] 1,003, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,78–1,29;  $P=0,98$ ). Аналогичным образом, между группами не было достоверных различий по частоте основной вторичной конечной точки (комбинация смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, тромбоза стента и экстренной реваскуляризации): она наступила у 9,9% и 9,3% участников, соответственно (ОР 1,06, 95% ДИ, 0,69 – 1,62;  $P=0,80$ ). Частота больших кровотечений, малых кровотечений и любых типов кровотечений также не имела достоверных различий между группами [59].

Тем не менее, авторы статьи считают, что основными недостатками исследования ANTARCTIC были использование дозы прасугрела 5 мг и переходы на менее эффективный клопидогрел. В настоящее время рекомендованная доза прасугрела для всех пациентов с ОКС, за исключением пожилых, составляет 10

мг (TRITON-TIMI). Значительное подавление активности тромбоцитов очень важно в острой фазе ОКС, но мы не знаем, действительно ли нужно его сохранять в течение целого года после успешно выполненного чрескожного коронарного вмешательства. Целесообразно проведение исследований с применением у пациентов высокого риска полной дозы прасугрела (10 мг) или тикагрелора с последующим ее снижением. В настоящее время продолжается TROPICAL-ACS, в котором снижение дозы производится под контролем показателей функции тромбоцитов.

Вместе с тем мета-анализ 10 крупных исследований (n=4213) D. Aradi и соавт. (2012), а также исследование MADONNA (2013) с участием 798 пациентов, показали, что изменение антиагрегантной терапии по результатам тестирования ФАТ снижает количество фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [37, 143, 144].

Существует опыт определения ВОРТ и НОРТ в повседневной врачебной практике. В одном из лечебных учреждений Венгрии был проведен регистр, включавший 741 пациента с ОКС высокого риска, которым было проведено стентирование коронарных артерий и назначен прием клопидогрела, либо прасугрела [39]. В результате через 12-36 часов после проведения ЧКВ было выявлено 219 (29,5%) больных с ВОРТ, данным больным увеличили дозу клопидогрела. Установлено, что прасугрел обеспечивал более выраженное подавление функциональной активности тромбоцитов, чем индивидуально подобранная доза клопидогрела. По сравнению с больными с исходной НОРТ у больных с ВОРТ сумма случаев смерти, ИМ, тромбоза стента или инсульта через 1 год оказалась существенно выше при использовании высоких доз клопидогрела (ОР 2,27; p=0,0001) и сопоставимой при переходе на прасугрел (ОР 0,90; p=0,76). Результаты регистра подтвердили бесперспективность перехода на более высокие дозы клопидогрела и целесообразность использования современных антитромбоцитарных препаратов (прасугрел или тикагрелор).

По мнению экспертов рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014) определение остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) показано пациентам на ДАТТ с высоким риском тромбоза стента [46].

Согласно современным рекомендациям по реваскуляризации, общества торакальных хирургов, а также Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов определение ОРТ показано пациентам, принимающим ДАТТ в следующих случаях: тромбоз стента в анамнезе; высокий риск развития кровотечений; при подозрении на резистентность к компонентам ДАТТ; при необходимости проведения АКШ; проблемы приверженности к лечению; пациентам, которым необходимо оперативное (в том числе внекардиальное) вмешательство, пациентам с ОКС при высоком риске GRACE (>140 баллов) смерти в течение 6 месяцев после выписки; у пациентов, получающим дженерический клопидогрел; когда нет возможности заменить клопидогрел на тикагрелор у пациентов в индивидуальном порядке [46, 75, 86, 93, 105,170].

## ГЛАВА 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Организация и протокол исследования

Включение пациентов для настоящего исследования выполнялось на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1» кардиологическое отделение №1 в период с марта 2014 по март 2015 гг.

Исследование было открытым, носило проспективный характер продолжительностью от 10 до 22 месяцев (16±6 месяцев). Дизайн исследования планировался в соответствии с поставленными задачами, одобрен протоколом № 57 от 22 марта 2014 года заседания локального этического комитета при ГБОУ ВПО «Тюменской государственной медицинской академии» Минздрава России. Исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации прав пациента. На каждого включенного в исследование пациента, заполнялась соответствующая документация: карта тематического больного.

- Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, информированное согласие больного, ОКСБПСТ, чрескожные коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий.
- Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология, сердечная недостаточность IV ФК по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца, заболевания с неблагоприятным прогнозом, пороки сердца, возраст старше 80 лет, беременные и кормящие женщины.

В соответствии с целями, поставленными задачами, критериями включения и исключения из 270 обследованных больных с ОКС, в исследование включено 120 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST.

Диагнозы «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST» (ИМБПСТ) и «нестабильная стенокардия» (НС) устанавливались согласно общепринятым критериям (HammC.W. с соавт.). ИМБПСТ диагностировался при выявлении новой депрессии сегмента ST>0,1 мВ или инверсии зубца Т по меньшей мере до

0,3 мВ более, чем в 2-х смежных отведениях, сопровождающихся повышением уровня тропонина Т (ТнТ) не менее 0,03 нг/мл.

Нестабильная стенокардия диагностировалась при наличии типичной клиники прогрессирующей стенокардии на уровне III-IV функционального класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов, впервые возникшего ангинозного приступа или ранней постинфарктной стенокардии без повышения уровня ТнТ в крови.

Артериальная гипертония определялась посредством измерения артериального давления аускультативным методом (по Н.С. Короткову) в соответствии с методикой, рекомендованной Российским медицинским обществом по артериальной гипертонии (2013), а также электрокардиографических и эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Расчет индекса массы тела (индекс Кетле) определяли согласно рекомендациям Российского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома по формуле:  $ИМТ = ВЕС (кг) / РОСТ (м^2)$ .

По показателю ИМТ определялась степень ожирения и степень риска сердечно-сосудистых осложнений (таблица 4).

Таблица 4 — Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Масса тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	менее 18,5	Низкий
Нормальная масса тела	От 18,5 до 24,9	Обычный
Избыточная масса тела	От 25,0 до 29,9	Повышенный
Ожирение I степени	От 30,0 до 34,9	Высокий
Ожирение II степени	От 35,0 до 39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	Более 40,0	Чрезвычайно высокий

Тяжесть сердечной недостаточности при госпитализации оценивали по классификации Killip (1967): I класс: нет признаков сердечной недостаточности,

II класс: умеренная сердечная недостаточность (влажные хрипы в нижней половине легочных полей, III тон, признаки венозной гипертензии в легких), III класс: тяжелая сердечная недостаточность (явный отек легких, влажные хрипы распространяются более чем на нижнюю половину легочных полей), IV класс: кардиогенный шок (САД < 90 мм рт. ст, с признаками периферической вазоконстрикции: олигурия, цианоз, потливость).

ОКС часто сопровождается нарушением функции почек. Диагноз хроническая болезнь почек среди обследованных больных верифицировали на основании современной классификации, основанной на определении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и признаках почечного повреждения (протеинурия, альбуминурия). В зависимости от их сочетания выделяют пять стадий хронической болезни почек: 1 стадия - имеются признаки нефропатии, но СКФ в норме (более 90 мл/мин), 2 стадия - имеются признаки нефропатии, легкое снижение СКФ (60-90 мл/мин), 3А стадия - умеренное снижение СКФ (45-59 мл/мин), 3Б – выраженное снижение СКФ (30-44 мл/мин), 4 стадия- тяжелое снижение СКФ (15-29 мл/мин), 5 стадия- терминальная хроническая почечная недостаточность (СКФ менее 15 мл/мин).

Первый этап работы представлял собой одномоментное исследование. У всех наблюдаемых пациентов проводили сбор анамнеза, физикальное обследование (в т.ч. тонометрию, измерение роста и массы тела), лабораторное и инструментальное исследования с оценкой уровня краткосрочного и долгосрочного сердечно-сосудистого риска и специальное исследование. Все больные по показаниям подверглись чрескожному коронарному вмешательству со стентированием коронарных артерий. Назначалась медикаментозная терапия в соответствии с современными рекомендациями по лечению ОКС, включавшая ДАТТ (аспирин совместно с клопидогрелом, n=86, либо с тикагрелором, n=34). Выбор блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов для ДАТТ определял лечащий врач.

Для выявления клиничко-прогностического значения тестирования функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) среди больных с ОКСБПСТ,

перенесших стентирование коронарных артерий было проведено специальное исследование, включавшее тестирование исходного уровня функциональной активности тромбоцитов методом импедансометрии с индуктором АДФ на аппарате Chrono-log. Для определения порогового значения АДФ-агрегации тромбоцитов на аппарате Chrono-log обследовано 20 практически здоровых добровольцев без клинических проявлений атеросклероза, нарушений углеводного обмена, гипертонической болезни и гиперлипидемии в возрасте от 25 до 45 лет ( $33,15 \pm 5,29$  года), не принимавшие дезагреганты. Из них мужчин было 12, женщин – 8. Показатели агрегаметрии варьировали от 4 до 12 Ом, медиана составила 6,3 Ом, данный показатель был условно принят за норму. Пациенты с показателями агрегации тромбоцитов ниже показателя медианы контрольной группы (от 0 до 5 Ом) были отнесены к низкой остаточной реактивности тромбоцитов (НОРТ), пациенты со значениями АДФ - агрегация тромбоцитов  $\geq 6$  Ом - к высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ).

Второй этап исследования включал определение ФАТ через 3 месяца после выписки больных из стационара на фоне лечения ДАТТ. Анализ динамики ФАТ в зависимости от принимаемого P2Y<sub>12</sub> блокатора тромбоцитов (клопидогрел, либо тикагрелор). В результате многомесячного наблюдения (10-22 месяцев) за группами обследованных больных регистрировались и анализировались следующие события:

- 1) «комбинированная конечная точка» включавшая:
  - внезапную смерть;
  - повторные госпитализации в связи с ОКС (нефатальный инфаркт миокарда, либо нестабильная стенокардия);
  - ОНМК ишемического генеза;
- 2) все случаи кровотечений по критериям «ТІМІ» (в т.ч. послеоперационные пульсирующие гематомы).

Классификация кровотечений по критериям ТІМІ:



- большие кровотечения: внутричерепные, любые видимые кровотечения со снижением уровня Hb на  $\geq 5$  г/дл или Ht на  $\geq 15\%$ , тампонада сердца, смерть от кровотечения;
- умеренные кровотечения: любые видимые кровотечения со снижением уровня Hb на  $\geq 3$  г/дл или Ht на  $\geq 10\%$ ;
- минимальные (малые) кровотечения: любые видимые кровотечения, сопровождающиеся снижением уровня Hb менее чем на 3 г/дл или Ht менее чем на 9%). Протокол исследования представлен на рисунке 3.

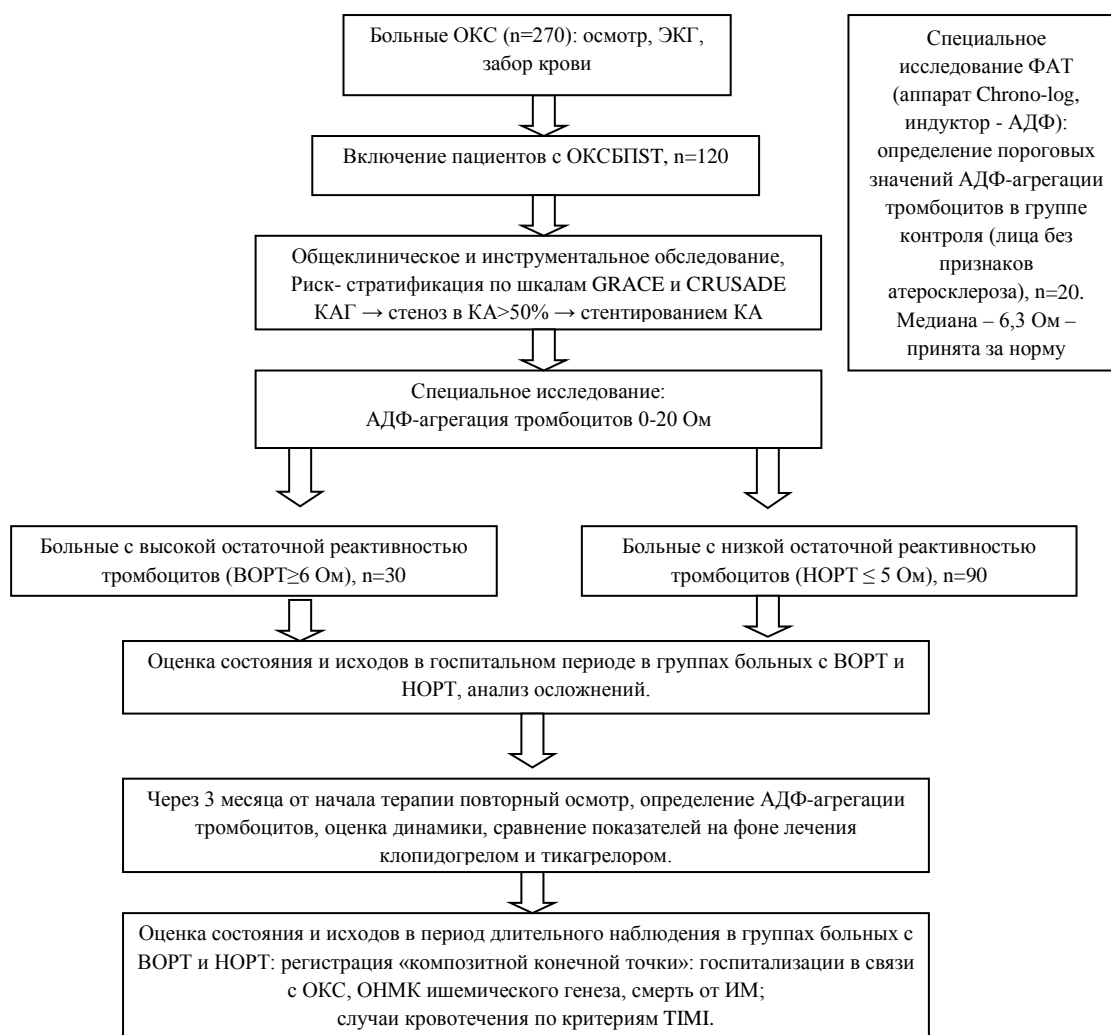


Рисунок 3 — Протокол исследования

## 2.2. Общеклинические и инструментальные методы исследования

После сбора анамнеза, регистрации факторов риска, анализа амбулаторного лечения и физикального обследования, больные подверглись лабораторному, инструментальному и специальному исследованиям.

Лабораторный минимум включал в себя: общий анализ крови; биохимическое анализ крови (определение уровня маркеров некроза миокарда: тропонина Т и МВ фракции КФК, общего холестерина, триглицеридов, определение уровня АСТ, АЛТ, мочевины, билирубина, креатинина, глюкозы, калия); коагулограмму: определение уровня ПТИ, АЧТВ, фибриногена и МНО; общий анализ мочи.

Определение МВ фракции креатинкиназы проводили иммунологическим методом на биохимическом анализаторе «SYNCHRONCXSystems» при помощи стандартных реактивов «SYNCHRONSystems». Кровь центрифугировали в течение 10 минут на центрифуге при частоте оборотов ротора 2000 в минуту. Для исследования забирали сыворотку крови. Нормальное значение креатинкиназы при 37<sup>0</sup>С – до 25 ЕД/л.

Определение ТнТ проводили полуколичественным иммунохимическим методом на аппарате «Cardiacreader» фирмы «RocheDiagnostics» (Швейцария) с использованием стандартных тест-полосок «CARDIACTquantitative» с измеряемым диапазоном 0,03-2 нг/мл. Для анализа производился забор цельной венозной крови. В качестве антикоагулянта использовался гепарин в соотношении 1:9.

Для оценки краткосрочного и среднесрочного риска смерти от всех причин и сочетания смерти/ИМ использовали шкалу GRACE, в которой учитывали следующие факторы (в баллах): возраст, ЧСС, уровень систолического АД, уровень креатинина сыворотки, класс по Killip, отклонение сегмента ST, повышение уровня кардиоспецифичных биомаркеров, остановка сердца в дебюте ОКС. В соответствии с полученной суммой баллов определяли риск смерти от всех причин, смерти/ИМ в период госпитализации и в течение 6 месяцев после

выписки больного из стационара. Для госпитального периода:  $\leq 108$  баллов – низкий риск, 109-140 баллов – промежуточный риск,  $>140$  баллов – высокий риск. Для 6-месячного наблюдения:  $\leq 88$  баллов – низкий риск, 89-118 баллов – промежуточный риск,  $> 118$  баллов – высокий риск.

Для оценки риска развития крупного кровотечения в госпитальном периоде использовали шкалу CRUSADE. Для оценки риска учитывались следующие факторы (в баллах): исходный гематокрит (%), клиренс креатинина, пол, ЧСС (уд. в мин.), признаки застойной сердечной недостаточности, предшествующее заболевание сосудов, сахарный диабет, систолическое АД (мм.рт.ст.). В соответствии с полученной суммой баллов определяли риск развития крупного кровотечения: до 20 баллов — очень низкий риск; 21-30 баллов — низкий риск; 31-40 баллов — умеренный риск; 41-50 баллов — высокий риск; более 50 баллов — очень высокий риск.

Запись ЭКГ производили на электрокардиографе «CardioCollect 12» (DelMarReynoldsMedical, Великобритания, скорость 25 мм/с). Оценивали динамику сегмента ST, полярность зубца T, нарушения ритма и проводимости. Депрессию сегмента ST более чем на 1 мм в двух смежных отведениях или более, а также инверсию зубца T более 1 мм в отведениях с преобладающим зубцом R расценивали как признак наибольшей вероятности наличия у больного ОКСБП ST.

Эхокардиографическое исследование выполнялось по рекомендациям Американской эхокардиографической ассоциации с помощью аппаратов «AcusonSequoia» (Siemens, США) и «VividI» (General ElectricMedicalSystems, США). Определяли размеры и объёмы полостей сердца, толщину задней стенки ЛЖ и МЖП, ФВ ЛЖ, наличие зон гипо- и акинезии, наличие аневризмы и тромбов в полостях сердца, также оценивалось состояние клапанного аппарата и диастолическая функция ЛЖ.

Коронароангиография (КАГ) — диагностическая манипуляция по исследованию просвета коронарных сосудов. КАГ проводили на

ангиографических комплексах «ADVANTXLVCV» и «Series 9800» с цифровой системой получения изображения «ADVANTXDLX—C». По результатам проведенной КАГ оценивали следующие изменения коронарного русла (Ю.С. Петросян и Л.С. Зингерман (1974)):

- 1) анатомический тип кровообращения: правый, левый, сбалансированный;
- 2) локализацию поражения и распространенность: левая коронарная артерия, передняя межжелудочковая ветвь огибающая артерия передняя, диагональная артерия краевая ветвь правой коронарной артерии; проксимальная, средняя, дистальная часть КА; диффузное поражение.
- 3) степень стеноза просвета коронарных артерий: I — 50%, II — 75%, III — более 75%, IV степень сужения — окклюзия;
- 4) кровоток в сосуде: TIMI 0- отсутствие антеградного кровотока, TIMI 1 — частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии, TIMI 2 — контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, TIMI 3 — нормальный кровоток.

### 2.3. Специальное исследование

В настоящей работе для определения ФАТ использовали импедансный метод при помощи аппарата Chrono-log (модель 590) с лиофилизированным препаратом аденозин-дифосфата (АДФ) 2,5 мг – 10 мкмоль. Для проведения исследования использовали сборный электродный зонд, образец для теста – 500 мкл крови, 500 мкл физиологического раствора или же 1 мл крови.

Метод основан на регистрации микротоков, протекающих в специальном электродном блоке, при погружении его в образец крови. Происходит изменение импеданса (сопротивления) системы электродов. Увеличение импеданса прямо пропорционально тромбоцитарной массе, осажденной на электродный блок. Кинетика импеданса позволяет количественно судить о кинетике процесса агрегации. Первоначальный контакт электродов с образцом крови приводит к

образованию на них монослоя тромбоцитов. Затем при добавлении индуктора (АДФ) происходит постепенная агрегация тромбоцитов на электродах, которая и приводит к характерным изменениям электрических свойств системы [10].

Для количественного описания агрегации тромбоцитов применялись такие параметры, как:

- степень агрегации - оценивается по максимальной амплитуде агрегатограммы, которая соответствует максимальному увеличению сопротивления на электроде после внесения индуктора (измеряется в Ом)
- скорость агрегации – оценивается по амплитуде агрегатограммы за 1 мин после начала агрегации;
- время задержки – оценивается по времени в сек, прошедшему после добавления индуктора и до начала регистрации агрегации;
- площадь под кривой агрегации является произведением амплитуды на скорость её достижения.

На рисунке 4 представлен пример агрегатограммы, записанной до и после инкубации пробы с ацетилсалициловой кислотой.

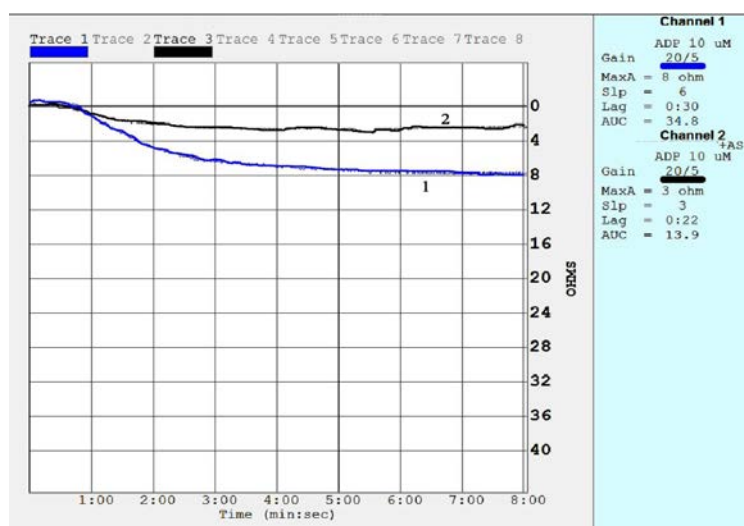


Рисунок 4 — Агрегационный ответ до и после инкубации проб с АСК при тестировании импедансным методом, индуктор-АДФ: 1 — кривая агрегации до инкубации пробы с АСК, 2 — кривая агрегации после инкубации пробы с АСК.

## 2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 19) и STATISTICA 6.0. При создании базы данных применялся редактор электронных таблиц MS Excel 2012. Количественные показатели представлены как абсолютная величина и её процент (n, %). Тип распределения данных определялся с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической величины со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ), при ненормальном распределении – медианы с 95% доверительным интервалом (ДИ). Сравнение средних величин при их нормальном распределении проводили с помощью критерия Стьюдента, при ненормальном использовали непараметрический метод U-Манна-Уитни. Исследование связей двух или нескольких параметров определяли путем однофакторного корреляционного анализа, в зависимости от вида распределения - при соответствии нормальному распределению применялся коэффициент корреляции Пирсона, при неправильном распределении оценивался ранговый коэффициент корреляции по Спирмену. Для оценки динамического изменения внутри группы применялся критерий Вилкоксона для парных величин. При сравнении дискретных переменных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона (с коррекцией по Йетсу), точный критерий Фишера. Для проведения анализа выживаемости в группах обследованных использовался метод Каплана-Мейера. Для расчета отношения шансов (ОШ (95%ДИ)) и относительного риска с 95% доверительным интервалом (ОР (95%ДИ)) применен метод четырехпольных таблиц сопряженности. Поиск предикторов неблагоприятного исхода проведен с помощью метода логистической регрессии с пошаговым отбором значимых признаков (ForwardWald) при 95% ДИ. Различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде таблиц и рисунков Box & Whisker Plot.

### ГЛАВА 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Клиническая характеристика больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Из 270 обследованных больных с подозрением на ОКС в исследование включили 120 пациентов с ОКСБПСТ, среди которых 90 (75%) мужчины и 30 (25%) женщин в возрасте от 35 до 78 лет ( $62 \pm 7,9$  года). Характеристика пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5 — Характеристика пациентов по полу и возрасту

Больные ОКСБПСТ	Всего, n=120(100%)	Мужчины, n=90(75%)	Женщины, n=30(25%)	p
До 40 лет	2 (2)	2(2)	0	н.д.
41-50 лет	8(7)	6 (5)	2 (2)	н.д.
51-60 лет	40 (33)	33(27,5)	7 (5,5)	0,01
61-70 лет	53 (44)*	42 (35)	11 (9)	0,006
71-79 лет	17 (14)	7 (7,7)	10 (33,3)	н.д.
Средний возраст, лет, M±m	$62 \pm 7,9$	$60,3 \pm 7,6$	$64,9 \pm 7,9$	0,005

*\*p=0,000 относительно возрастных категорий до 40 лет, 41-50 лет и 71-79 лет; p=0,07 относительно возрастной категории 51-60 лет.*

Как видно из таблицы, в исследуемой группе преобладала категория больных в возрасте 61-70 лет (44%),  $p=0,000$  относительно возрастных категорий до 40 лет, 41-50 лет и 71-79 лет;  $p=0,07$  относительно возрастной категории 51-60 лет. Следует отметить, что возрастная группа до 40 лет представлена исключительно мужчинами. Также чаще среди мужчин представлена возрастная категория 51-60 лет и 61-70 лет ( $p=0,01$  и  $0,0063$ ). Средний возраст достоверно больше был у женщин ( $64,9 \pm 7,9$  года), чем у мужчин ( $60,3 \pm 7,6$ ),  $p=0,005$ .

Длительность периода нестабильности до госпитализации пациента в стационар составила  $2,8 \pm 0,25$  (от 0 до 14) дня. Большинство пациентов (68,3%) были госпитализированы до 12 часов с момента появления симптомов.

Среди обследованных больных широко распространены традиционные факторы риска ИБС: АГ (преимущественно 3 степени), избыточная масса тела и ожирение (преимущественно 1 степени), курение, отягощённый наследственный анамнез по ИБС, гиперлипидемия. Самыми распространенными были АГ (87%), избыточная масса тела и ожирение (86%), а также гиперлипидемия (80%). У большинства пациентов (56,6%) наблюдалось сочетание 3 и более факторов риска ИБС (таблица 6).

Таблица 6 — Факторы риска ИБС у обследованных больных

Факторы риска	n=120 (100%)
Артериальная гипертензия, n (%)	107 (89,1%)
<i>АГ 1 степени</i>	5 (4,2%)
<i>АГ 2 степени</i>	35 (29,2%)
<i>АГ 3 степени</i>	67 (55,8%)
Сахарный диабет, n (%)	27 (22,5%)
Избыточная масса тела и ожирение, n (%)	103 (86%)
<i>- избыточная масса тела</i>	48 (40%)
<i>-ожирение 1 степени</i>	34 (28,3%)
<i>-ожирение 2 степени</i>	14 (11,6%)
<i>-ожирение 3 степени</i>	7 (5,8%)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,9±5,2
Курение, n (%)	48 (40%)
Индекс курильщика (M±SD)	33,8±5,0
Отягощённый наследственный анамнез по ИБС, n (%)	53 (44%)
Гиперхолестеринемия (ОХС>4,5 ммоль/л) , n (%)	71 (59%)
Уровень ЛПНП≥1,8 ммоль/л, n (%)	96 (80%)
Возраст старше 55 лет , n (%)	99 (83,0%)
Сочетание ≥ 3 факторов риска ИБС, n (%)	68 (56%)



У 77 (64%) больных зарегистрирована стенокардией напряжения различных функциональных классов, средняя продолжительность которой составила  $4,8 \pm 6,2$  лет. Из них аспирин в предшествующие госпитализации 7 дней принимали 50 (65%) пациентов, клопидогрел 5 (4,1%) пациентов. Распределение больных по функциональному классу стенокардии напряжения представлено на рисунке 5 (преобладал II ФК СН).

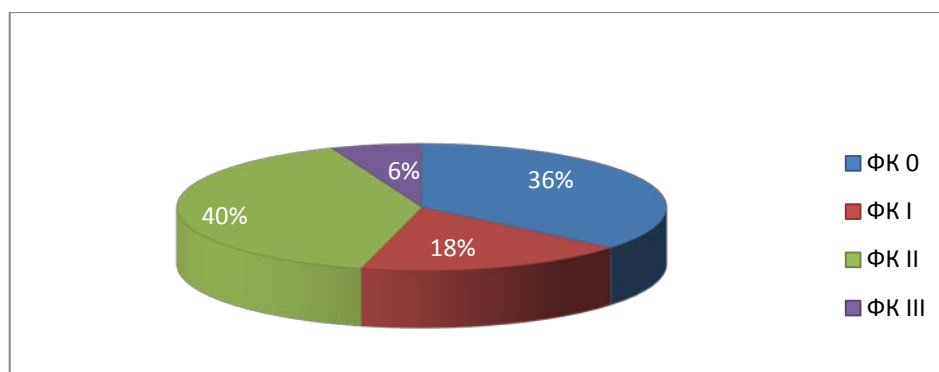


Рисунок 5 — Распределение больных по функциональным классам стенокардии напряжения

Анализируя принимаемые лекарственные средства, установлено, что почти половина пациентов принимали аспирин, БАБ, ИАПФ/АРА. Характеристика амбулаторной терапии на момент начала исследования представлена в таблице 7.

Таблица 7 — Характеристика амбулаторной терапии на момент начала исследования, n=120

Препарат	Количество пациентов, n (%)
Аспирин	50 (41,6%)
Блокаторы P2Y12	5 (4,1%)
Нитраты	6 (5%)
В-адреноблокаторы	46 (38%)
ИАПФ/АРА	48 (40%)
Статины	34(28,3%)
Диуретики	12 (10%)
Варфарин	1(0,8%)

Анализируя жизненный анамнез 38 (32,5%) пациентов имели в прошлом перенесенный инфаркт миокарда, из них у 18 человек передний ИМ, у 20-нижний. 9 человек имело по 2 инфаркта в анамнезе, 1 человек - 3 ИМ. У 4 (3,3%) больных сформировалась постинфарктная аневризма. Наличие в анамнезе стенозов коронарных артерий по результатам предшествующей КАГ отмечено у 40 больных (33%), из них стентирование коронарных артерий ранее выполнено у 36 (90%) больных, аорто-коронарное шунтирование - у 2 (5%) пациентов.

У подавляющего большинства пациентов присутствовала АГ 105 (87,0%). Антигипертензивную терапию получали 51% больных АГ, из них достигали целевого уровня АД (140/90 мм рт. ст.) чуть больше половины больных (56,6%). Характеристика больных по степени АГ представлено на рисунке 6. Как видно из рисунка преобладала III степень АГ.

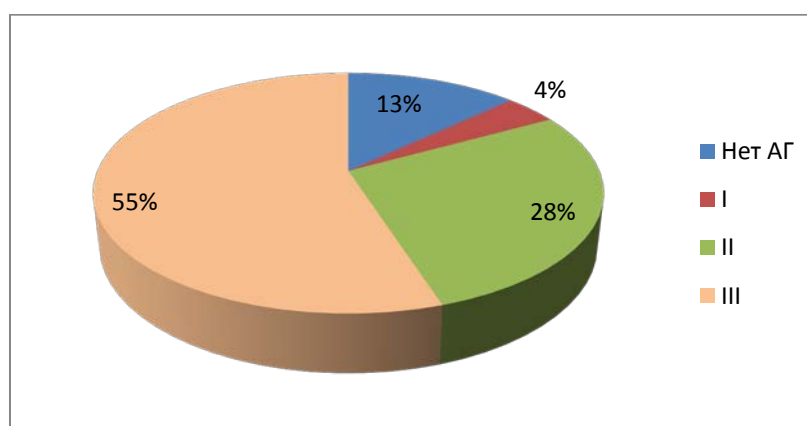


Рисунок 6 — Характеристика больных по степени артериальной гипертензии

Для диагностики функционального класса ХСН использовалась Нью-Йоркская классификация (NYHA). С I классом ХСН по NYHA в исследование было включено 27 (22,5%) человек, со II - 47 (39%), с III - 3 (2,5%), с IV – 0 (0%) человек.

У включенных в исследование пациентов не было признаков тяжелой сердечной недостаточности и стойких нарушений ритма. 19 (16%) пациентов имели различные нарушения ритма сердца: пароксизмальную или постоянную

фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолии, наджелудочковая тахикардия, атриовентрикулярную блокаду.

При анализе сопутствующей патологии заболевания легких зарегистрировано у 6 (5%) пациентов, атеросклероз артерий нижних конечностей отмечался у 6 (5%), заболевания почек у 13 (11%) исследуемых, сахарный диабет 2 типа у 27 (22,5%) пациентов, заболевания ЖКТ у 18 (15%) обследованных, ОНМК у 2 (2%) пациентов (рисунок 7).

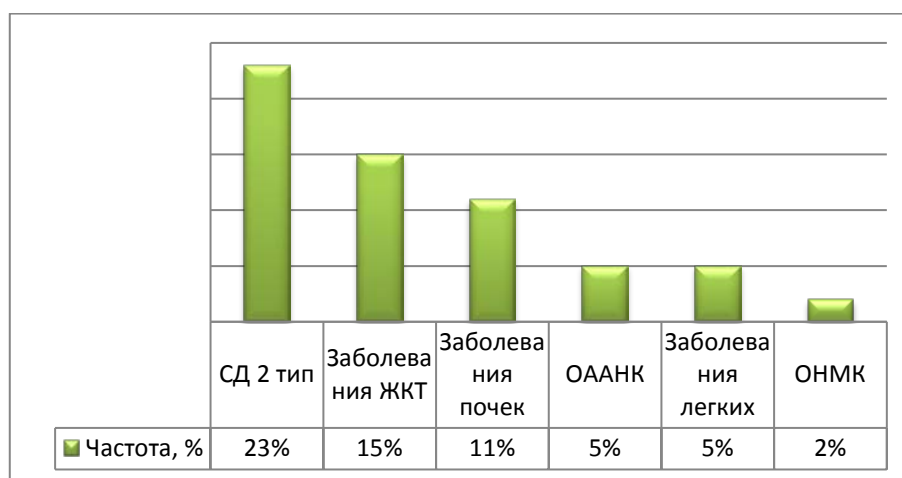


Рисунок 7 — Сопутствующая патология у обследованных больных

Средняя ЧСС у обследованных больных составила  $75,2 \pm 1,5$  уд/мин (от 53 до 200), средний уровень САД  $133 \pm 1,7$  мм рт. ст. (от 90 до 180). 97% больных не имели признаков сердечной недостаточности и были отнесены к I классу по Киллипу.

При анализе данных, полученных в результате лабораторного исследования, выявлены значительные нарушения липидных показателей. У 69 больных (58%) выявлено повышение уровня общего холестерина ( $ОХС > 4,5$  ммоль/л). ЛПНП  $\geq 1,8$  ммоль/л зарегистрировано у 96 (80%) пациентов. Средний уровень глюкозы плазмы находился на уровне  $6,7 \pm 2,54$  ммоль/л (3,9-21,1). Уровень креатинина находился в пределах  $90,2 \pm 6,5$  мкмоль/л. Уровни калия и натрия не отличались от допустимых значений (3,6-6,3 ммоль/л и 135-152 ммоль/л) и составили  $4,5 \pm 0,59$  ммоль/л и  $140,6 \pm 3,38$  ммоль/л соответственно. Средний уровень лейкоцитов

составил  $11,8 \pm 16,36 \times 10^9$ . Средний уровень СОЭ находился в пределах  $14,5 \pm 13,2$  мм/час. Данные представлены в таблицах 8 и 9.

Таблица 8 — Характеристика липидных показателей у обследованных больных

Показатель	M±SD (ммоль/л)
ОХС, ммоль/л	$5,1 \pm 1,2$
ЛПНП, ммоль/л	$3,4 \pm 2,9$
ЛПВП <1 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин	$1,02 \pm 0,27$ $1,2 \pm 0,42$
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л частота, (%)	$2,04 \pm 1,3$ , 53 (44%)
ИА >4 частота, (%)	$3,9 \pm 1,5$ , 42 (35%)

Таблица 9 — Характеристика основных показателей крови у обследованных больных

Показатель	Значения, M±SD	Норма
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$11,8 \pm 16,36 \times 10^9$	4,0-8,8
СОЭ, мм/ч	$14,5 \pm 13,2$	<15
Креатинин, мкмоль/л	$90,2 \pm 6,5$	50-115
Глюкоза, ммоль/л	$6,7 \pm 2,54$	3,3-5,5
Калий, ммоль/л	$4,5 \pm 0,59$	3,6-6,3
Натрий, ммоль/л	$140,6 \pm 3,38$	135-152
ПТИ, %	$93 \pm 1,5$	90-105
Фибриноген, г/л	$310 \pm 1,9$	200-400
АЧТВ, сек	$46,3 \pm 4,3$	35-50
МНО	$1,19 \pm 1,36$	

Всем пациентам при поступлении в стационар и в динамике определяли уровень биохимических маркеров некроза миокарда. Положительный уровень тропонина Т выявлено у 62 (51,6%) больных, повышение уровня КФК МВ у 70 (58,3%) обследованных. Средние значения уровней тропонина Т  $0,16 \pm 0,4$  нг/мл (от 0 до 2,0), КФК МВ  $35,9 \pm 5,5$  (от 8,2 до 441), см. таблицу 10.

Таблица 10 — Характеристика уровня биохимических маркеров повреждения миокарда у больных ОКСБП ST

Маркеры	ТнТ при поступлении >0,05 нг/мл, n=60	ТнТ в динамике >0,05 нг/мл, n=62	МВ КФК при поступлении >9,5 ЕД/л, n=120	МВ КФК в динамике > 9,5 ЕД/л,n=120
Количество больных,n	60	62	69	70
% от числа обследованных	50	51,9	57,5	58,3
M±SD	0,16±1,9	0,36±2,4	35,9±5,5	21,4±1,4

Ишемические изменения на ЭКГ были зарегистрированы у 110 (92%) пациентов: депрессия сегмента ST у 68 (57%) больных (передней локализации у 47 больных, нижней локализации у 21). Инверсия зубца Т у 39 (33%)больных (передние отведения у 28 больных, нижней- у 11 пациентов). Транзиторный подъем сегмента ST у 3 (2,5%). У 10 (8%) наблюдавшихся изменения конечной части желудочкового комплекса отсутствовали. Результаты представлены на рисунке 8.

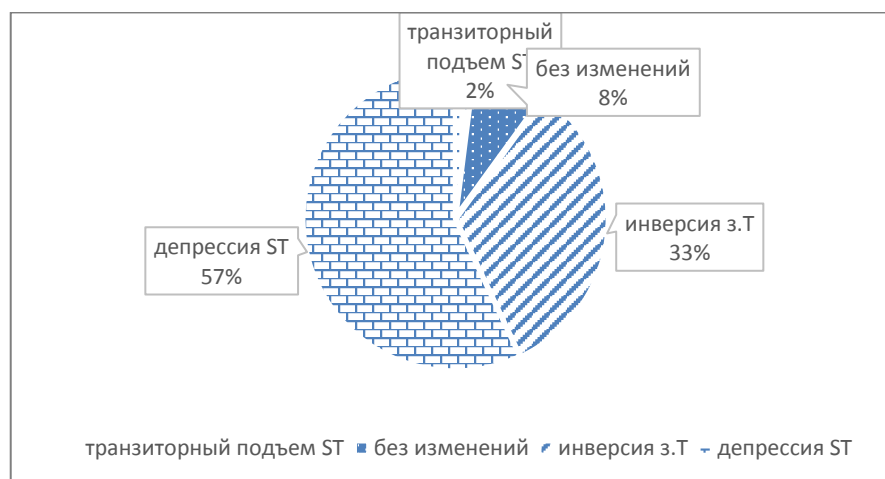


Рисунок 8 — Характеристика изменений ЭКГ у пациентов ОКСБПST

По риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период госпитализации (шкала риска GRACE) пациенты были разделены на

группы высокого ( $GRACE > 140$ ) — 75%, среднего ( $GRACE < 140$ ) — 13% и низкого риска ( $GRACE < 109$ ) — 12%. Среднее значение количества баллов по шкале GRACE при анализе смертности в период госпитализации составило  $138,3 \pm 2,8$  балла, риск развития ИМ в период госпитализации -  $183,0 \pm 5,4$  (рисунок 9).

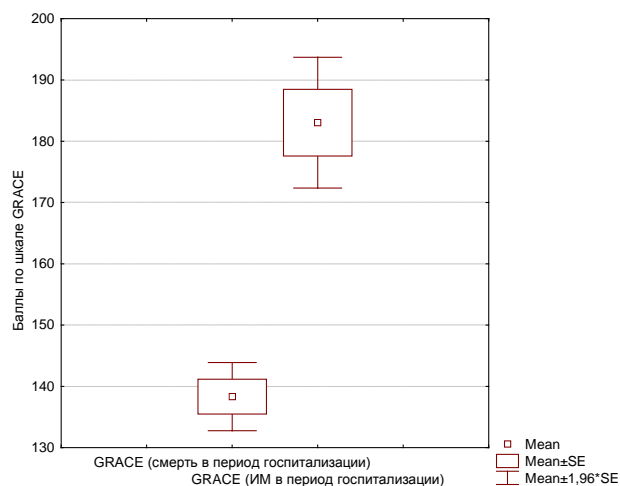


Рисунок 9 — Среднее значение риска смерти и развития ИМ в период госпитализации по шкале GRACE

В зависимости от половой принадлежности среднее значение количества баллов по шкале GRACE при оценке развития летального исхода или ИМ в период госпитализации достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Данные представлены на рисунках 10 и 11.

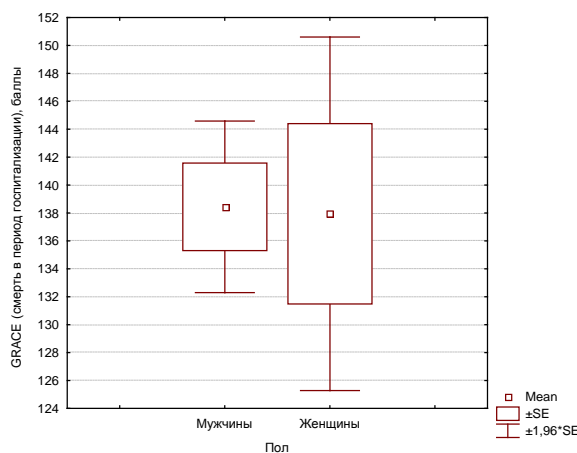


Рисунок 10 — Среднее значение риска летального исхода в период госпитализации по шкале GRACE у мужчин ( $138,4 \pm 6,8$ ) и женщин ( $137,9 \pm 12,6$ ),

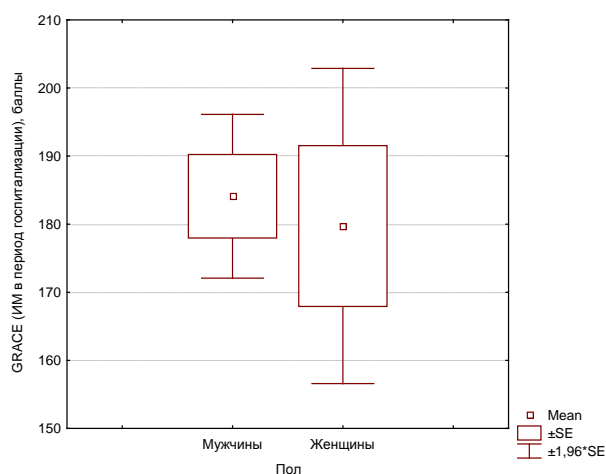


Рисунок 11 — Среднее значение риска развития ИМ в период госпитализации по шкале GRACE у мужчин ( $184,1 \pm 6,1$ ) и женщин ( $179,7 \pm 11,8$ )

По риску возникновения кровотечения (CRUSADE) большинство больных (94%) имели до 40 баллов ( $25,6 \pm 9,6$ ), преобладал низкий риск развития кровотечения (37%), данные представлены на рисунке 12.

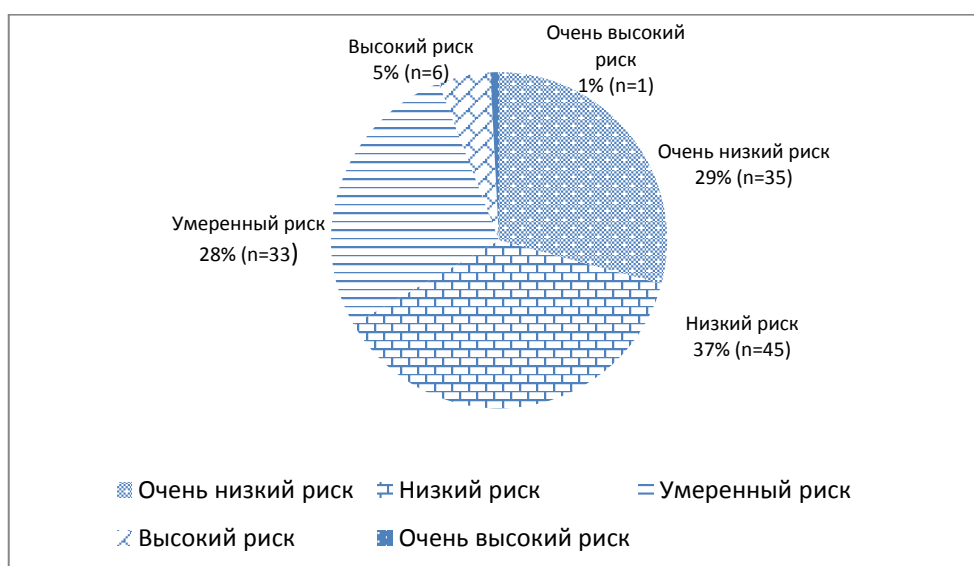


Рисунок 12 — Распределение больных по риску развития кровотечения (шкала CRUSADE)

Результаты эхокардиографического исследования ( $n=117$ ) представлены в таблице 11. Как видно из таблицы, четверть больных имели дилатационные изменения ЛЖ и ЛП, у 5 больных регистрировалась аневризма ЛЖ. Среднее значение фракции выброса было в пределах нормы.

Таблица 11 — Эхокардиографические показатели обследованных пациентов с ОКБПСТ

Показатель	Норма	Значения
ЛП, см (M±SD)	<4,2	3,9±0,49
Дилатация левого предсердия (ЛП>4,2 см), n (%)		27 (22,5%)
КДР ЛЖ, см (M±SD)	<5,6	5,2±0,72
Дилатация левого желудочка (КДР ЛЖ>5,6см), n (%)		30 (25%)
КСР ЛЖ, см (M±SD)	<4,0	3,6±0,79
ТЗСЛЖ, см (M±SD)	0,8-1,0	0,9±0,1
МЖП, см (M±SD)	0,8-1,0	1,1±0,1
ФВ, (M±SD)	55-75	59,7±10,7
Аневризма левого желудочка, n (%)		5 (4,2%)
Порок аортального клапана, n (%)		3 (2,5%)

Всем пациентам было показано проведение диагностической КАГ. Сроки проведения КАГ со стентированием КА представлено на рисунке 13. Как видно из рисунка, по частоте преобладало раннее (56%) интракоронарное вмешательство. Срок проведения вмешательства зависел от тяжести состояния пациента.

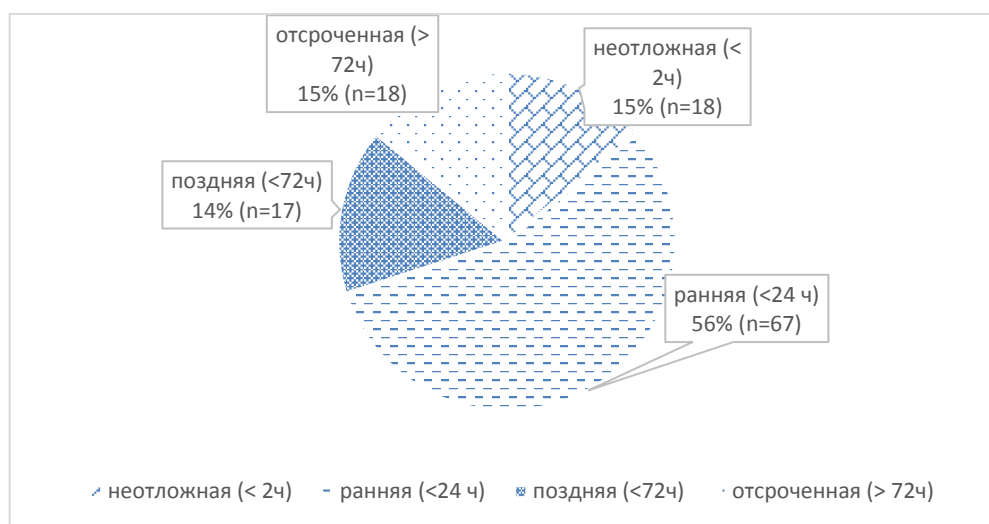


Рисунок 13 — Сроки проведения ЧКВ

Трансфеморальным доступом (через общую бедренную артерию ниже паховой складки) было проведено 6 вмешательств, трансрадиальным доступом (через лучевую артерию предплечья) – 114 процедур. Ангиографическая



характеристика больных представлена в таблице 12. Следует отметить, что стеноз КА более 50% зарегистрирован у всех пациентов, преобладало многососудистое поражение КА.

Таблица 12 — Ангиографическая характеристика больных

Показатели	n=120(100%)	Мужчины, n=90 (%)	Женщины, n=30 (%)
1.Выраженность поражения КА:			
нет значимых стенозов	0	0	0
однососудистое поражение	9 (7,5)	6 (6,6)	3 (10)
двухсосудистое поражение	19 (15,8)	16 (17,7)	3 (10)
Трехсосудистое	92 (76)	68 (75,5)	24(80)
Итого многососудистое	111 (92,5)*	84 (93,3)	27 (90)
Стеноз КА>50%	120(100)	90 (100)	30(100)
Стеноз КА≥75%	106 (88)	85 (94,4) **	21 (70)
Окклюзий КА	58 (48,3%)		
2.Локализация стенозов в КА:			
Ствол ЛКА	2 (1,6)	2 (2,2)	0
ПНА	35 (29,2)	25(27,7)	10 (33,3)
ПМЖВ	18 (15)	12 (13,3)	6 (20)
ИА	4 (3,3)	4 (4,4)	0
ОА	30 (25)	24 (26,6)	6 (20)
ВТК 1	10 (8,3)	8 (8,8)	2 (6,6)
ВТК 2	1 (0,8)	1 (1,1)	0
ПКА	25 (20,8)	18 (20)	7 (23,3)

\*p=0,000 относительно однососудистого поражения.

\*\*p=0,003 относительно стеноза КА>75.5% у женщин.

Всем пациентам было проведено стентирование коронарных артерий. Доказано, что стентирование КА по сравнению с баллонной ангиопластикой снижает частоту рестенозов на 30%. В дальнейшем было изучено, что риск развития рестенозов после установки голометаллического стента на протяжении

6-9 месяцев оставался достаточно высоким и составлял от 20% до 30% (Brophy J.M. 2003). Были разработаны стенты с лекарственным (антипролиферативным) покрытием. Но по последним данным литературных источников достоверной разницы по развитию рестенозов между голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием не установлено (исследование NORSTENT, 2016 год). В настоящем исследовании стенты с лекарственным покрытием установлены 54 (45%) больным, 66 (55%) — установлены голометаллические стенты. 9 (7,5%) пациентам одномоментно имплантировали стенты в 2 КА. Каждому четвертому пациенту (25%) было рекомендовано повторное инвазивное вмешательство в плановом порядке в связи с многососудистым поражением КА (6 пациентам — АКШ, 24 пациентам — ЧКВ со стентированием КА).

Впервые возникшая стенокардия диагностирована у 16 (13,3%) пациентов, прогрессирующая стенокардия у 44 (36,7%) пациентов. Инфаркт миокарда без подъема сегмента ST — у 60 (50%) пациентов. По локализации инфаркта миокарда преобладало поражение передне-боковой стенки левого желудочка (45%). Подробная локализация ИМ у обследованных больных представлено на рисунке 13.

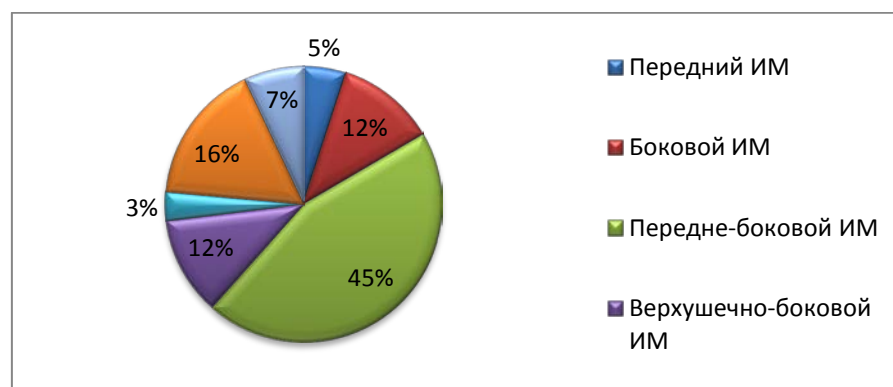


Рисунок 13 — Локализация инфаркта миокарда у обследованных больных

Во время госпитализации все пациенты ОКСБПСТ получали медикаментозное лечение согласно современным рекомендациям: антикоагулянтную, антитромбоцитарную, гиполипидемическую терапию (статины), бета-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний, ингибиторы

АПФ и нитраты при необходимости. БАБ были назначены 95% (114) больных. У 5% пациентов выявлены противопоказания к назначению БАБ (АВБ II-III степени, ХОБЛ, бронхиальная астма). В качестве антикоагулянтной терапии все пациенты получали нефракционированный гепарин (НФГ) с обязательным контролем активированного частичного тромбопластинового времени каждые 6 часов или НМГ (эноксапарин) подкожно каждые 12 часов. У большинства больных с сохраняющимися эпизодами ишемии миокарда и для купирования сохраняющихся ангинозных болей использовали внутривенную инфузию нитроглицерина. С первых суток развития ОКСБПСТ пациенты начинали пероральный прием ДАТ (аспирин и клопидогрел- 86 пациентов, либо аспирин и тикагрелор-34 пациента). Данные о медикаментозной терапии представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Данные о медикаментозной терапии больных ОКСБПСТ

Лекарственный препарат	n	%
β-адреноблокаторы	114	95
Аспирин	113	94
Клопидогрел	86	72
Тикагрелор	34	28
НФГ в/в	60	50
НМГ	74	62
ИАПФ	103	86
Статины	120	100
Нитроглицерин в/в	107	89
Нитроглицерин per os	22	18
Антагонисты Са	36	30
Антиаритмические ЛС	7	6

Длительность госпитализации составляла  $8,3 \pm 2,3$  дней (от 3-х до 17 дней). За период госпитального наблюдения летальных исходов не зарегистрировано. В 8 случаях (6,6%) регистрировалась повторная депрессия сегмента ST, из них у 3 пациентов развился нефатальный ИМ, у 4 больных ранняя постинфарктная стенокардия, у 1-возвратная стенокардия. Отмечался один случай ишемического инсульта на 2 день стационарного лечения. Геморрагические осложнения в виде

послеоперационных пульсирующих гематом зарегистрированы у 5 пациентов. Характеристика неблагоприятных госпитальных событий у обследованных больных представлена на рисунке 14.

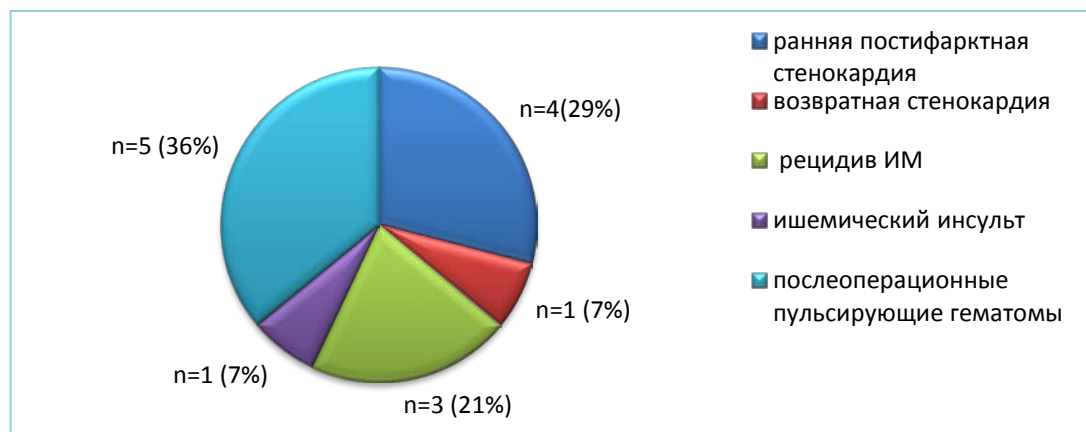


Рисунок 14 — Характеристика неблагоприятных госпитальных событий (n=14) у пациентов ОКСБПСТ

Чтобы изучить влияние пола на частоту развития внутрибольничных неблагоприятных событий, пациенты с ОКСБПСТ были разделены на мужчин и женщин, данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Характеристика госпитальных осложнений у мужчин и женщин

Госпитальные осложнения	Количество пациентов	
	мужчины, n=90	женщины, n=30
Смерть от всех причин, n (%)	0	0
Рецидив/развитие инфаркта миокарда, n (%)	2(2,2%)	1 (3%)
Нестабильная стенокардия, n (%)	4 (4,4%)	0
ОНМК, n (%)	1 (1,1%)	0
<i>Всего ишемических событий, n (%)</i>	8 (7,7%)*	1 (3,3%)
Пульсирующие гематомы, n (%)	3 (3,3%)	2 (6,6%)

Достоверного влияния пола на развитие госпитальных осложнений не установлено, тем не менее, мужчины были чаще подвержены развитию ишемических осложнений (7,7% vs. 3,3%, p=0,4).

Чтобы изучить влияние возраста на частоту развития внутрибольничных неблагоприятных событий, пациенты с ОКСБПСТ были разделены на две возрастные группы до 60 лет и старше 60 лет (таблица 15). При разделении больных ОКСБПСТ на группы по возрасту статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 15 – Характеристика госпитальных осложнений в возрастных группах до 60 и старше 60 лет

Госпитальные осложнения	Количество пациентов	
	Возраст до 60 лет, n=50	Возраст старше 60 лет*, n=70
Смерть от всех причин, n (%)	0	0
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	3 (6%)	1(1,4%)
Возвратная стенокардия, n (%)	0	1(1,4%)
Рецидив ИМ, n (%)	1(2%)	2 (2,9%)
Ишемический инсульт, n (%)	0	1 (1,4%)
<i>Всего ишемических событий, n (%)</i>	4(8%)	5(7,1%)
Пульсирующие гематомы, n (%)	3 (6%)	2 (2,8%)

\*  $p > 0,05$

Развитие внутрибольничных ишемических событий не зависело от сроков проведения инвазивного вмешательства. При этом послеоперационные пульсирующие гематомы развивались достоверно чаще при отсроченном ЧКВ ( $p=0,03$ ), данные представлены в таблице 16. При трансфеморальном доступе послеоперационные пульсирующие гематомы регистрировались чаще (у 1 (16,6%) пациента из 6), по сравнению с трансрадиальным доступом (у 4 (3,5%) пациентов из 114),  $p=0,000$ , рисунок 15.

Таблица 16 — Характеристика госпитальных осложнений в зависимости от сроков проведения ЧКВ со стентированием КА

Показатель	ЧКВ<2ч n=18 (15%)	ЧКВ<24ч n=67* (56%)	ЧКВ<72ч n=17 (14%)	ЧКВ>72ч n=18* (15%)	p
Рецидив ИМ	1(5,5)	<b>1(1,5)</b>	0	<b>1(5,5)</b>	н.д.
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	0	<b>3 (4,5)</b>	0	<b>1 (5,5)</b>	н.д.
Возвратная стенокардия, n (%)	0	<b>0</b>	0	<b>1 (5,5)</b>	0,05
Ишемический инсульт	1(5,5)	<b>0</b>	0	<b>0</b>	-
Всего ишемических событий	2(11)	<b>4 (6)</b>	0	<b>3(16,6)</b>	н.д.
Пульсирующие гематомы	0	<b>2 (2,98)</b>	0	<b>3(16,6)</b>	0,03

\*-группы сравнения.

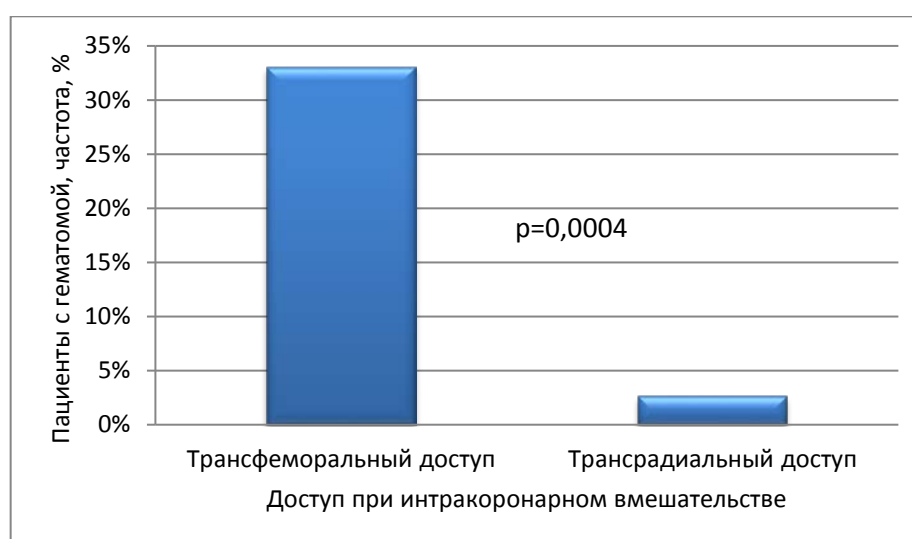


Рисунок 15 — Развитие послеоперационных пульсирующих гематом в зависимости от доступа при интракоронарном вмешательстве

Установлена положительная корреляция ишемических осложнений с такими клинико-лабораторными факторами как: количеством приступов стенокардии за последние 24 ч до поступления в стационар ( $r=0,3$ ,  $p=0,000$ ), риском по шкале GRACE ( $r=0,3$ ,  $p=0,03$ ), ИМ в анамнезе ( $r=0,3$ ,  $p=0,008$ ), ЧКВ в анамнезе ( $r=0,2$ ,  $p=0,003$ ), ОААНК ( $r=0,4$ ,  $p=0,000$ ). На рецидив ИМ влияли: отягощенный наследственный анамнез ( $r=0,2$ ,  $p=0,04$ ), ОААНК ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ) в анамнезе, отсроченное ЧКВ ( $r=0,3$ ,  $p=0,008$ ). Геморрагические осложнения коррелировали с: длительностью нестабильности перед поступлением в стационар ( $r=0,3$ ,  $p=0,008$ ), высоким уровнем АЧТВ ( $r=0,2$ ,  $p=0,02$ ), высоким САД ( $r=0,2$ ,  $p=0,02$ ) и ДАД ( $r=0,3$ ,  $p=0,000$ ), приемом аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней ( $r=0,3$ ,  $p=0,007$ ), сроком проведения ЧКВ и доступом: гематомы регистрировались чаще при отсроченном ЧКВ, чем при экстренном (16,6% vs. 2,9%,  $p=0,007$ ), при трансфеморальном доступе, чем при трансрадиальном (16,6% vs. 3,5%,  $p=0,006$ ).

### **3.2. Результаты специального исследования больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Необходимо отметить, что 50 (41,6%) больных на момент включения в исследование принимали аспирин амбулаторно. На догоспитальном этапе 88 (73%) больных получили ДАТТ (аспирин + клопидогрел), а 32 пациента (26,6%) - аспирин.

Исходное тестирование остаточной реактивности тромбоцитов проводили в период 7 - 24 часов от времени госпитализации, в среднем через  $16,9 \pm 7,0$  часов. У обследованных больных АДФ – агрегация тромбоцитов регистрировалась в диапазоне 0-20 Ом, медиана и 95% ДИ составили 3,2 (2,3-4,0) Ом. Большинство больных 62 (51,7%) имели исходную АДФ-агрегацию тромбоцитов 0 Ом. Несмотря на то, что все пациенты к моменту специального исследования

получили нагрузочную дозу ДАТТ, 25% больных ОКСБПСТ в течение первых суток сохраняли высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов.

Анализируя средний уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов у больных, принимавших аспирин амбулаторно ( $2,7 \pm 4,7$  Ом) и не принимавших аспирин ( $3,6 \pm 4,8$  Ом) статистически значимых различий не выявлено, тем не менее, среднее значение агрегации было меньше у больных, принимавших аспирин амбулаторно, (см. рисунок 16). Полученные данные воспроизводят результаты проведенных ранее крупномасштабных исследований о влиянии аспирина на агрегацию тромбоцитов [50, 140].



Рисунок 16 — Средний уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов у больных, не принимавших и принимавших аспирин амбулаторно ( $p > 0,05$ )

В результате анализа клинической характеристики среди больных ОКСБПСТ, не получено достоверного связи основных факторов сердечно-сосудистого риска (пол, возраст, ожирение, курение, липидного профиля, сахарного диабета в анамнез) и среднего уровня исходной АДФ-агрегации тромбоцитов. В таблице 17 представлена клиническая характеристика больных ОКСБПСТ, в зависимости от среднего уровня исходной АДФ-агрегации тромбоцитов.



Таблица 17 — Клиническая характеристика больных ОКСБПСТ в зависимости от уровня исходной АДФ-агрегации тромбоцитов

Показатель	Исходная АДФ-агрегация тромбоцитов (M±SD)	p
Пол:		
-мужчины	3,3±0.51	0,5
-женщины	2,7±0.80	
Возраст:		
-до 60 лет	3,38±0.72	0,7
-после 60 лет	3,04±0.54	
Статус курения:		
-курящие	3,3±0.73	0,7
-некурящие	3,1±0.54	
Избыточная масса тела и ожирение:		
-есть	3,1±0.48	0,7
-нет	3,5±1.02	
АГ:		
-есть	3,06±0.46	0,4
-нет	4,0±1.3	
ИБС в анамнезе:		
-есть	3,4±0,58	0,4
-нет	2,7±0,6	
Сахарный диабет 2 т:		
-есть	3,7±1,08	0,4
-нет	3,01±0,47	
ОХС:		
> 4,5 ммоль/л	3,4±0,8	0,5
≤ 4,5 ммоль/л	2,9±0,47	

Установлена положительная двусторонняя связь среднего уровня АДФ-агрегации тромбоцитов с индексом курящего ( $r=0,5$ ,  $p=0,001$ ). Доказано, что никотин активизирует основные факторы свертывания крови, повышает ее вязкость, увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов, сокращает срок их функционирования, подавляет фибринолитические процессы [43].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с уровнем средней частоты сердечных сокращений ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ).

Как известно кровоток в сосудах имеет волнообразный характер и зависит от ЧСС. При увеличении ЧСС кровоток движется вдоль сосуда с неодинаковой скоростью, изменяя свой характер с ламинарного (в норме) на турбулентный. Турбулентный характер тока крови может привести к изменению функционального состояния эндотелиоцитов и привести к развитию эндотелиальной дисфункции, активации тромбоцитарного звена гемостаза (повышению агрегации тромбоцитов) [9].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с фибрилляцией предсердий ( $r=0,4$ ,  $p=0,007$ ). ОКС сам по себе сопровождается значительным увеличением частоты пароксизмов ФП, ввиду нестабильности состояния электрическая система сердца. Происходит активация цитокиновой системы, активация апоптоза с повышением медиаторов острого воспалительного ответа. В результате апоптоза в кровь выбрасывается избыток фосфолипидных компонентов погибающих клеток, которые вызывают продукцию антител. Антитела подавляют синтез простаглицина, вазодилататора, продуцируемого эндотелием сосудов, являющимся мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов [22]. Кроме того, турбулентный характер тока крови при аритмии (как и при увеличении ЧСС) может привести к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов [9].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с уровнем тропонина Т в крови ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ), а также риском по шкале GRACE ( $r=0,4$ ,  $p=0,002$ ). Повышение уровня тропонина Т — признак ишемии миокарда, обусловленный активацией и агрегацией тромбоцитов, поэтому данные показатели положительно коррелируют между собой [132].

В соответствии с медианой, условно принятой за норму (6,3 Ом) больные с ОКСБПСТ были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы — НОРТ ( $n=90$ ) и ВОРТ ( $n=30$ ). Средний уровень исходной АДФ-агрегации тромбоцитов у пациентов с НОРТ был достоверно ниже ( $0,9\pm 0,6$  Ом), чем у пациентов с ВОРТ ( $9,9\pm 4,7$  Ом),  $p=0,000$ . Данные представлены на рисунке 17.

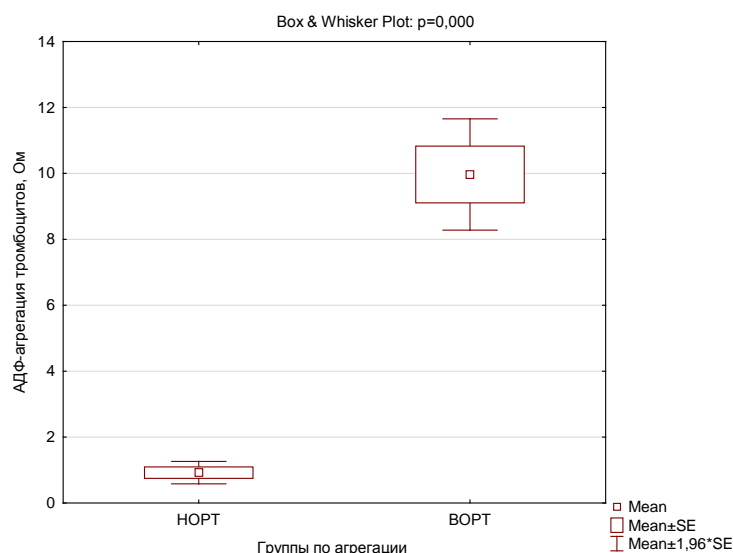


Рисунок 17 — Средний уровень исходной АДФ-агрегации тромбоцитов в группах больных ВОРТ и НОРТ

Распределение исследованных групп больных по возрасту и полу представлено в таблице 18.

Таблица 18 — Распределение исследованных групп больных по возрасту и полу

	НОРТ, n=90		Всего	ВОРТ, n=30		Всего
	Муж, n	Жен, n		Муж, n	Жен, n	
Возраст						
Всего:	68*	22	90 (100%)	22	8	30 (100%)
До 40 лет	1	0	1(1%)	1	0	1 (3,3%)
41 – 50 лет	4	2	8(8,8%)	2	0	2(6,6%)
51 – 60 лет	27	4	31(34,4%)	6	3	9(30%)
61 – 70 лет	30	8	38(42,2%)**	12	3	15(50%) ***
71-79 лет	6	8	14(15,5%)	1	2	3(10%)
Лет, M±m	61,7±7,7			60,8±0,5		

\*p=0,000 относительно женщин внутри группы НОРТ, p=0,0003 относительно женщин внутри группы ВОРТ.

\*\*p=0,000- относительно возраста до 40 лет, относительно возраста 41-50 лет, p=0,0001 относительно возраста 70-79 лет (внутри группы)

\*\*\*p=0,000 относительно возраста до 40 лет, p=0,0002- относительно возраста 41-50 лет, p=0,0007 относительно возраста 70-79 лет (внутри группы)

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. В обеих группах преобладали мужчины ( $p=0,000$  относительно женщин внутри группы НОРТ,  $p=0,0003$  относительно женщин внутри группы ВОРТ) и возрастная категория 61-70 лет ( $p=0,000$ - относительно возраста до 40 лет, относительно возраста 41-50 лет,  $p=0,0001$  относительно возраста 70-79 лет в группе НОРТ, и  $p=0,000$  относительно возраста до 40 лет,  $p=0,0002$ - относительно возраста 41-50 лет,  $p=0,0007$  относительно возраста 70-79 лет в группе ВОРТ).

Изучая и сравнивая особенности клинической, лабораторной и инструментальной характеристики в группах с ВОРТ и НОРТ установлено, что больные с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов были исходно тяжелее. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в период госпитализации у больных с низкой и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов оценили при помощи шкал GRACE и CRUSADE. Среднее значение количества баллов по шкале GRACE при оценке летального исхода в период госпитализации в группе НОРТ составило  $135,0 \pm 2,9$ , в группе ВОРТ достоверно выше -  $148,0 \pm 7,0$  ( $p=0,04$ ). Данные представлены на рисунке 18.

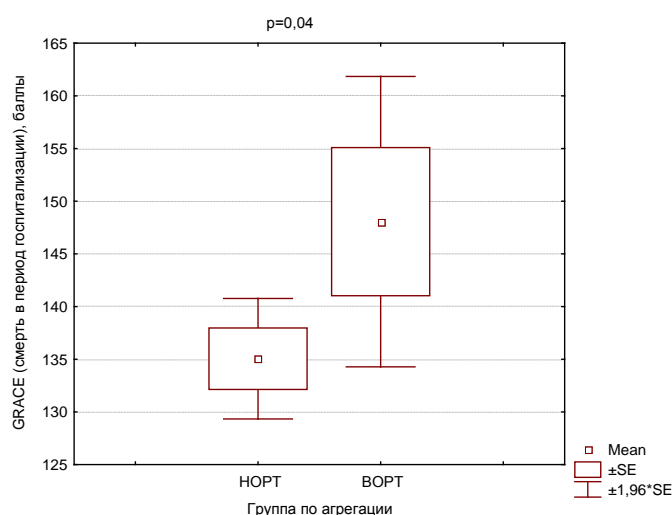


Рисунок 18 — Средний уровень риска развития летального исхода в госпитальном периоде по шкале GRACE в группах обследованных больных

Среднее значение количества баллов по шкале GRACE при оценке развития инфаркта миокарда в период госпитализации в группе НОРТ составило  $176,4 \pm 6,1$ ,

в группе ВОРТ достоверно выше -  $202,6 \pm 11,0$  ( $p=0,037$ ). Данные представлены на рисунке 19.

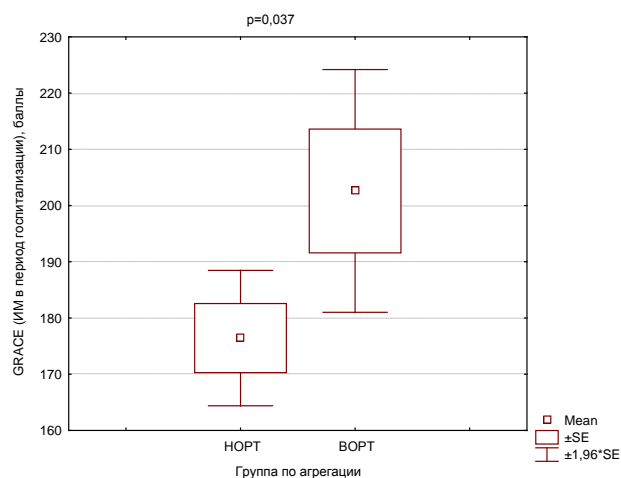


Рисунок 19 — Средний уровень риска развития инфаркта миокарда в период госпитализации по шкале GRACE в группах обследованных больных

Анализируя средние показатели риска по шкале GRACE установлено, что у пациентов с ВОРТ риск развития неблагоприятных исходов в период госпитализации был достоверно выше, чем у пациентов с HOPT:  $p=0,04$  и  $p=0,037$  соответственно.

При анализе средних показателей риска развития кровотечения (CRUSADE) в период госпитализации в группах больных, достоверных различий не выявлено. По частоте внутри групп преобладал низкий риск развития кровотечения. Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 — Распределение исследованных групп больных по шкале CRUSADE

CRUSADE	HOPT n=90	BOPT n=30	p
Баллы (M±SD)	24,8±0,9	28,3±1,2	н.д.
Очень низкий риск, n (%)	28 (31,1%)	7 (23,3%)	н.д.
Низкий риск, n (%)	34 (37,8%)	11 (36,7%)	н.д.
Средний риск, n (%)	24 (26,7%)	9 (30,0%)	н.д.
Высокий риск, n (%)	4 (4,4%)	2 (6,7%)	н.д.
Очень высокий риск, n (%)	0	1(3,3%)	н.д.

Клиническая характеристика больных, разделенных на 2 группы по уровню исходной АДФ-агрегации тромбоцитов, представлена в таблице 20. По большинству показателей статистически значимых различий в клинической характеристике в группах больных с ВОРТ и НОРТ не обнаружено. Тем не менее, в группе ВОРТ преобладали больные со стенокардией напряжения 3 ФК ( $p=0,01$ ), а также больные с 3 степенью ожирения. Статистически достоверных различий в средней продолжительности АГ и ИБС у исследованных групп не установлено. Согласно полученным данным у больных с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов более 6 Ом отмечается тенденция к увеличению давности ИБС, по сравнению с уровнем – менее 6 Ом, а именно с  $4,6\pm 6,35$  до  $5,6\pm 5,9$  лет. Нарушения ритма сердца чаще регистрировались в группе ВОРТ ( $p=0,01$ ), в частности пароксизмальная форма фибрилляции предсердий ( $p=0,03$ ) и постоянная форма фибрилляции предсердий ( $p=0,01$ ), также в данной группе преобладали больные с давностью перенесённого ИМ менее года ( $p=0,02$ ).

Не установлено влияния статуса курения на уровень исходной АДФ-агрегации тромбоцитов, но индекс курящего был достоверно выше в группе ВОРТ ( $p=0,001$ ). Обнаружена прямая положительная корреляция между индексом курящего и исходной АДФ-агрегацией тромбоцитов ( $r=0,46$ ,  $p=0,001$ ), индексом курящего и уровнем САД ( $r=0,40$ ,  $p=0,006$ ).

Распространенность сахарного диабета в обеих группах не имела достоверных различий, но нарушение гликемии натощак чаще отмечалось среди пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов ( $p=0,02$ ). Обнаружена прямая положительная корреляция между уровнем сахара крови при поступлении и исходной АДФ-агрегацией тромбоцитов ( $r=0,2$ ,  $p=0,008$ ). Средняя ЧСС была выше у пациентов с ВОРТ ( $p=0,03$ ).

Следует отметить, что среди пациентов с ВОРТ в госпитальном исходе преобладал ИМБПСТ (63,3%), а у больных с НОРТ — нестабильная стенокардия (54,4%).

Таблица 20 — Клиническая характеристика больных с НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90 (%)	ВОРТ, n=30 (%)	p
Мужчины	68 (76%)	22 (73%)	Н.д.
Женщины	22 (24%)	8 (27%)	
Возраст $\geq 60$ лет	53 (59%)*	18 (60%)	Н.д.
<60 лет	37 (41%)	12 (40%)	
Отягощённый наследственный анамнез по ИБС, n (%)	39 (43,3%)	14 (46,7%)	Н.д.
АГ:	81 (89%)	26 (87%)	Н.д.
<i>АГ 1 ст</i>	4 (4,4%)	1 (3,3%)	Н.д.
<i>АГ 2 ст</i>	25 (27,7%)	10 (33,3%)	Н.д.
<i>АГ 3 ст</i>	52 (57,7%)**	15 (50%***)	Н.д.
Средняя продолжительность АГ, лет, $M \pm m$	8,4 $\pm$ 6,1	8,9 $\pm$ 6,3	Н.д.
ИБС:	55 (61%)	22 (73%)	Н.д.
<i>СН ФК1</i>	17 (18,8%)	5 (16,6%)	Н.д.
<i>СН ФК2</i>	34 (37,7%****)	13 (43,3%) <sup>е</sup>	Н.д.
<i>СН ФК3</i>	3 (3,3%)	5 (16,6%)	0,01
Средняя продолжительность ИБС, лет ( $M \pm m$ )	4,6 $\pm$ 6,3	5,6 $\pm$ 5,9	Н.д.
ХСН	56 (62,2%)	21 (70%)	Н.д.
Стадия 1	50 (55,5%)	18 (60%)	Н.д.
Стадия 2а	5 (5,5%)	2 (6,6%)	Н.д.
Стадия 2б	1 (1,1%)	1 (3,3%)	Н.д.
Стадия 3	0	0	Н.д.
ХСН ФК1	20 (22,2)	7 (23,3)	Н.д.
ХСН ФК2	34 (37,8)	13 (43,3)	Н.д.
ХСН ФК3	2 (2,2)	1 (3,3)	Н.д.
ХСН ФК4	0	0	
НРС:	10 (11,1%)	9 (30%)	0,01
<i>-пароксизмальная форма фибрилляции предсердий</i>	3 (3,3%)	4 (13,3%)	0,03

## Продолжение таблицы 20 Клиническая характеристика больных с НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90 (%)	ВОРТ, n=30 (%)	p
<i>-постоянная форма фибрилляции предсердий</i>	0	2 (6,6%)	0,01
<i>-АВ блокада</i>	1 (1,1%)	0	н.д.
<i>-желудочковая тахикардия</i>	1 (1,1%)	0	н.д.
<i>-желудочковая экстрасистолия</i>	5 (5,5%)	3 (10%)	н.д.
КАГ в анамнезе	32 (35,5%)	10 (33,3%)	н.д.
ИМ в анамнезе	24 (27%)	10 (33%)	н.д.
Давность ИМ < 1 года	4 (4,4%)	5 (16,6%)	0,02
ОНМК в анамнезе	2 (2%)	0	н.д.
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ $\geq 25,1$ кг/м <sup>2</sup> ):	77 (86%):	26 (87%):	н.д.
<i>- избыточная масса тела</i>	35 (38,8%) <sup>**</sup>	13 (43,3%) <sup>***</sup>	н.д.
<i>-ожирение 1 степени</i>	27 (30%)	7 (23,3%)	н.д.
<i>-ожирение 2 степени</i>	12 (13,3%)	2 (6,6%)	н.д.
<i>-ожирение 3 степени</i>	3 (3,3%)	4 (13,3%)	0,04
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,8 $\pm$ 4,8	30,3 $\pm$ 6,2	н.д.
Курильщики	38 (42,2%)	10 (33,3%)	н.д.
Индекс курильщика (M $\pm$ SD)	32,7 $\pm$ 4,7	38,5 $\pm$ 2,9	0,007
Сахар крови (ммоль/л, M $\pm$ SD)	6,2 $\pm$ 2,4	8,3 $\pm$ 2,7	0,02
Нарушение гликемии	9 (10%)	8 (26,7%)	0,02
ОХС $\geq 4,5$ ммоль/л	56 (62%)	16 (53%)	н.д.
Средняя ЧСС, уд/мин	73,3 $\pm$ 0,9	80,6 $\pm$ 5,0	0,03
Средняя САД, мм.рт.ст.	132,8 $\pm$ 1,6	135,2 $\pm$ 4,0	н.д.

\*p=0,01 относительно возраста до 60 лет внутри группы.

\*\* p=0,000 относительно АГ 1 степени и АГ 2 степени внутри группы.

\*\*\* p=0,000 относительно АГ 1 внутри группы.

\*\*\*\* p=0,004 относительно ИБС 1 ФК, p=0,000 относительно ИБС 11 ФК внутри группы.

†p=0,004 относительно ИБС 1 ФК и 11 ФК внутри группы.

\*\*† p=0,0001 относительно ожирения 2 степени, p=0,000 относительно ожирения 3 степени внутри группы.

\*\*\*† p=0,001 относительно ожирения 2 степени, p=0,01 относительно ожирения 3 степени внутри группы.

При анализе сопутствующей патологии между группами не установлено достоверных различий по распространенности большинства нозологических форм



(СД, заболеваний щитовидной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, ОАСНК). Внутри каждой группы преобладал сахарный диабет:  $p=0,016$  относительно заболеваний щитовидной железы,  $p=0,0014$  относительно заболеваний легких,  $p=0,0081$  относительно заболеваний почек,  $p=0,0035$  относительно заболеваний ОАСНК у больных с НОРТ и  $p=0,005$  относительно заболеваний щитовидной железы,  $p=0,01$  относительно заболеваний легких,  $p=0,052$  относительно заболеваний ОАСНК у больных с ВОРТ. Тем не менее, в группе с ВОРТ общее количество сопутствующих нозологических форм почти в 2 раза больше (93,3%), чем в группе НОРТ (57,7%),  $p=0,0003$ . Также у данных пациентов чаще регистрировались заболевания почек,  $p=0,01$  (таблица 21).

Таблица 21 — Характеристика сопутствующей патологии в группах обследованных больных

Сопутствующая патология	НОРТ, n=90 n, (%)	ВОРТ, n=30 n, (%)	p
Сахарный диабет	18 (20)*	9 (30)**	н.д.
Заболевания щитовидной железы	7 (7,7)	1(3,3)	н.д.
Заболевания легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, туберкулома)	4 (4,4)	2 (6,6)	н.д.
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12 (13,3)	6 (20)	н.д.
Заболевания почек (киста почки, ХБП, рак почки)	6(6,6)	7(23,3)	0,01
ОАСНК	5(5,5)	3 (10)	н.д.
Всего	52 (57,7)	28 (93,3)	0,0003

\* $p=0,016$  относительно заболеваний щитовидной железы,  $p=0,0014$  относительно заболеваний легких,  $p=0,0081$  относительно заболеваний почек,  $p=0,0035$  относительно заболеваний ОАСНК внутри группы.

\*\*  $p=0,0055$  относительно заболеваний щитовидной железы,  $p=0,01$  относительно заболеваний легких,  $p=0,052$  относительно заболеваний ОАСНК внутри группы.

Характеристика амбулаторной терапии на момент начала исследования в группах больных представлена в таблице 22. Анализируя принимаемые

препараты, статистически значимых различий по большинству лекарственных средств, в группах не установлено.

Таблица 22 — Характеристика амбулаторной терапии на момент начала исследования в группах больных

Препарат	НОРТ, n=90	ВОРТ, n=30	p
Аспирин, n (%)	38 (42,7%)	12 (40%)	н.д.
Блокаторы P2Y12, n (%)	4 (4,4%)	1 (3,3%)	н.д.
Нитраты, n (%)	2 (2,2%)	4 (13,3%)	0,01
В-адреноблокаторы, n (%)	32 (35,5%)	14 (46,6%)	н.д.
ИАПФ/АРА, n (%)	39 (43,3%)	9 (30%)	н.д.
Статины, n (%)	25 (27,8%)	9 (30%)	н.д.
Диуретики, n (%)	8 (8,9%)	4 (13,3%)	н.д.
Варфарин, n (%)	0	1 (3,3%)	н.д.

В терапии пациентов преобладали назначения аспирина, БАБ, ИАПФ/АРА, статинов. Назначение нитратов требовалось чаще больным с ВОРТ ( $p=0,01$ ).

Характеристика основных показателей крови у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 23. Представленные данные в таблице говорят о сопоставимости групп по основным биохимическим показателям крови. По большей части все они были в пределах нормальных значений, кроме общего холестерина, средний уровень которого был выше нормы, ЛПНП и СОЭ. У больных обеих групп был повышен и средний уровень глюкозы крови относительно нормальных значений, при этом достоверно выше в группе ВОРТ, чем в группе НОРТ ( $p=0,02$ ). Средние значения маркеров повреждения миокарда (Тропонин Т и МВ КФК) между группами не имели достоверных различий, но у пациентов с ВОРТ установлена статистически достоверно большая частота регистрации данных маркеров, чем у пациентов с НОРТ (тропонин Т -70% против 45,5% и МВ КФК 76,6% против 52,2%), соответственно  $p=0,02$  и  $p=0,01$ .

Таблица 23 — Характеристика основных показателей крови в группах обследованных больных

Анализируемый показатель, M±SD	НОРТ, n=90	БОРТ, n=30	p
ОХС, ммоль/л	5,2±1,3	5,1±1,0	н.д.
ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 0,9	3,0±1,1	н.д.
ЛПВП, ммоль/л	1,08± 0,27	1,03±0,2	н.д.
ТГ <sub>2</sub> ммоль/л	2,0±1,2	2,1±1,4	н.д.
Лейкоциты, x10 <sup>9</sup> /л	8,7±2,8	9,3±2,8	н.д.
Тромбоциты, x 10 <sup>9</sup> /л	209±7,0	215±8,4	н.д.
СОЭ, мм/ч	12,8±1,8	15,3±2,7	н.д.
Креатинин, мкмоль/л	84,5±10,5	107,5±22,2	н.д.
Глюкоза, ммоль/л	6,2±2,4	8,3±2,7	0,02
Калий, мкмоль/л	4,2±0,5	4,0±0,2	н.д.
Натрий, мкмоль/л	140,5±3,5	141,1±2,9	н.д.
Фибриноген, г/л	364±12,8	396±11,8	н.д.
Тропонин	0,2±0,04	0,3±0,08	н.д.
Тропонин ≥0,05 нг/мл, n (%)	41 (45,5%)	21(70%)	0,02
МВ КФК	38,6±7,9	27,8±2,5	н.д.
МВ КФК > 9,5 ЕД/л, n (%)	47 (52,2%)	23 (76,6%)	0,01

Как известно, влияние атеросклероза (и соответственно хронического воспаления и гиперкоагуляции) на сосудистую стенку и эндотелий является системным, оказывая влияние не только на сосуды сердца, но и на микрососудистое русло почек, что приводит в итоге к снижению СКФ. Причем сама ХБП уже является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений (ACCOMPLISH, ADVANCE) [40,151]. О важности учета наличия ХБП говорит факт включения уровня креатинина в шкалу GRACE, применяемую для оценки риска исходов ОКС [78]. Причиной развития почечной недостаточности при ОКС является повреждение сосудистого клубочка нефрона (нарушение перфузии почек вследствие снижения сердечного выброса и/или значительного повышения венозного давления), что приводит к развитию кардиоренального синдрома. В

период госпитализации хроническая болезнь почек зарегистрирована у 87 больных. Характеристика групп больных НОРТ и ВОРТ по стадиям ХБП представлено в таблице 24, достоверных различий не установлено, преобладала 2 стадия ХБП. Тяжелая нефропатия (стадия 4) и терминальная стадия (5) не регистрировались.

Таблица 24 — Характеристика стадий хронической болезни почек в группах с НОРТ и ВОРТ

ХБП (стадия)	НОРТ, n (%)	ВОРТ, n (%)	p
нет	24 (27%)	9(31%)	0,6
1	20(22,5%)	8(26,7%)	0,4
2	38(42,7%)	10(34,5%)	0,3
3А	4(4,5%)	0	0,2
3Б	3(3,4%)	2(6,9%)	0,3

Средние эхокардиографические показатели обеих групп были в пределах нормальных значений. У пациентов с ВОРТ незначительно был повышен средний показатель толщины МЖП, также в данной группе достоверно чаще выявляли признаки дилатации левого предсердия и дилатацию левого желудочка. Показатели эхокардиографического исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 — Эхокардиографические показатели в группах обследованных больных

Анализируемый показатель	Норма	НОРТ n=90	ВОРТ n=30	p
ЛП, см	<4,2	3,9±0,5	4,0±0,5	н.д.
Дилатация левого предсердия (ЛП>4,2 см), n (%)		17 (18,8%)	11 (36,6%)	0,04
КДР ЛЖ, см, М±SD	<5,6	5,1±0,8	5,4±0,6	н.д.
Дилатация левого желудочка (КДР ЛЖ>5,6см), n (%)		19 (21,1%)	11 (36,6%)	0,05
КСР ЛЖ, см, М±SD	<4,0	3,6±0,8	3,7±0,7	н.д.
ТЗСЛЖ, см, М±SD	0,8-1,0	0,9±0,1	0,9±0,2	н.д.

Продолжение таблицы 25 — Эхокардиографические показатели в группах обследованных больных

Анализируемый показатель	Норма	НОРТ n=90	ВОРТ n=30	p
МЖП, см, M±SD	0,8-1,0	1,0±0,1	1,1±0,2	н.д.
ФВ, M±SD		60,0±10,5	58,5±11,5	н.д.
ФВЛЖ<45%, n (%)		6 (6,6%)	4 (13,3%)	н.д.
Аневризма левого желудочка, n (%)		4 (4,4%)	1 (3,3%)	н.д.
Порок аортального клапана, n (%)		3 (3,3%)	0	н.д.
Гипокинез/акинез, n (%)		7 (7,7%)	4 (13,3%)	н.д.

В результате анализа данных ангиографического исследования установлено, что у большинства пациентов наблюдалось двух — и трехсосудистое поражение коронарного русла: в группе НОРТ—95,6% (p=0,000 относительно однососудистых поражений внутри группы), ВОРТ—83,3% (p=0,000 относительно однососудистых поражений внутри группы).

Анализируя распространенность однососудистого поражения коронарных артерий среди исследованных групп, у больных с ВОРТ установлена статистически достоверно большая её частота (16,7%), чем у пациентов с НОРТ (4,4%), p=0,026. Окклюзии коронарных артерий чаще регистрировались среди больных с ВОРТ (66,6% vs. 42,2%, p=0,02).

Анализируя распространенность многососудистого поражения коронарных артерий среди исследованных групп у больных с низкой АДФ-агрегацией тромбоцитов, установлена статистически достоверно большая её частота (95,6%), чем у пациентов с ВОРТ (83,3%), p=0,026.

У пациентов преобладало поражение ПНА и ее ветвей (ПМЖВ) и ОА и ее ветвей (ВТК1 и ВТК2).

Данные ангиографического исследования представлены в таблице 26.

Таблица 26 — Ангиографическая характеристика групп обследованных больных

Анализируемый показатель	НОРТ, n=90	ВОРТ, n=30	p
1.Выраженность поражения КА:			
однососудистое поражение	4 (4,4%)	5 (16,7%)	0,026
двухсосудистое поражение	16 (17,8%)	3 (10,0%)	н.д.
Трехсосудистое и более	70 (77,8%)	22 (73,3%)	н.д.
Итого многососудистое	86 (95,6%)*	25 (83,3%)**	0,026
Стеноз КА>50%	90 (100%)	30 (100%)	н.д.
Стеноз КА≥75%	80 (88,8%)	26 (86,6%)	н.д.
Острые окклюзии КА	38 (42,2%)	20 (66,6%)	0,02
2.Локализация стенозов в КА:			
Ствол ЛКА	2 (2,2%)	0	н.д.
ПНА	25 (27,7%)	10 (33,3%)	н.д.
ПМЖВ	14 (15,5%)	4 (13,3%)	н.д.
ИА	3 (3,3%)	1 (3,3%)	н.д.
ОА	24 (26,6%)	6 (20%)	н.д.
ВТК 1	7(7,7%)	3 (10%)	н.д.
ВТК 2	1 (1,1)	0	н.д.
ПКА	17(18,8%)	8 (26,6%)	н.д.
ТБКА+стентирование КА	90 (100%)	30 (100%)	н.д.
Стент	42 (46,6%)	14 (46,6%)	н.д.
-с лекарственным покрытием			
-без лекарственного покрытия	51 (56,6%)	18 (60%)	
Показано повторное ТБКА в плановом порядке	15 (16,6%)	9 (30%)	н.д.
Показано АКШ в плановом порядке	4 (4,4%)	2 (6,7%)	н.д.

\*p=0,000 относительно однососудистых поражений внутри группы.

\*\*p=0,000 относительно однососудистых поражений внутри группы.

У больных с диагностированным ИМБПСТ отмечалось статистически значимое увеличение среднего уровня агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ ( $4,0 \pm 0,6$  Ом), по сравнению с больными нестабильной стенокардией ( $2,3 \pm 0,5$  Ом),  $p=0,043$ . Данные представлены на рисунке 20.

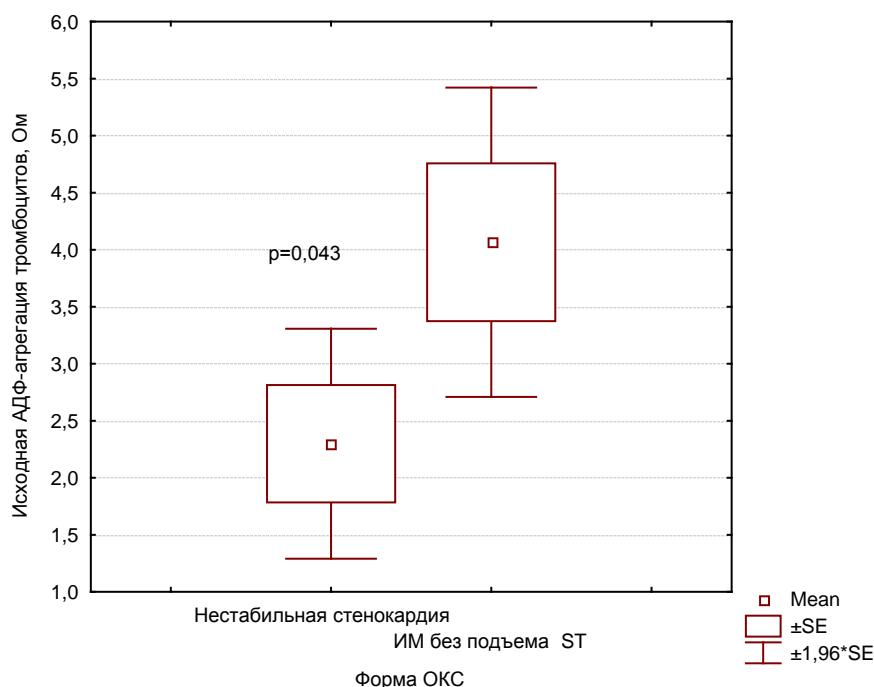


Рисунок 20 — Уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов у больных в зависимости от формы ОКС (p=0,043)

Анализируя заключительный диагноз между группами, не установлено достоверных различий в частоте развития инфаркта миокарда, либо нестабильной стенокардии, см. таблицу 27.

Таблица 27— Заключительный диагноз в группах обследованных больных

Даигноз	НОРТ n=90	ВОРТ n=30	p
ИМБПST	41 (45,5%)	19 (63,3%)	н.д.
НС	49 (54,4%)	11 (36,6%)	н.д.

Анализируя неблагоприятные внутрибольничные события (нестабильная стенокардия, рецидив ИМ, ишемический инсульт, смерть, послеоперационные пульсирующие гематомы) между группами не установлено различий, тем не менее, частота кардиальных осложнения (нестабильная стенокардия +рецидив ИМ) регистрировались чаще в группе ВОРТ, чем НОРТ (17% vs. 4%, p=0,028), таблица 28.

Таблица 28 — Характеристика неблагоприятных внутрибольничных событий (осложнений) в группах больных НОРТ и ВОРТ

Показатель	НОРТ, n=90 (%)	ВОРТ, n=30 (%)	p
Всего осложнений ишемического характера:	4(4,4%)	5 (16,6%)	0,02
➤ нестабильная стенокардия	2 (2,2%)	3(10%)	0,053
➤ рецидив ИМ	1(1,1%)	2 (6,6%)	0,06
➤ ишемический инсульт	1(1,1%)	0	-
➤ смерть	0	0	-
Осложнения геморрагического характера:			
Послеоперационные пульсирующие гематомы	4 (4,4%)	1 (3,3%)	0,7

Общее количество ишемических осложнений в госпитальном периоде чаще регистрировались у пациентов с ВОРТ, чем с НОРТ (16,6% vs. 4,4%, p=0,02). По частоте геморрагических осложнений группы достоверно не отличались.

### 3.3. Результаты длительного наблюдения (16±6 месяцев)

#### 3.3.1. Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у обследованных больных в динамике на фоне двойной антиагрегантной терапии

Проспективное наблюдение завершили или достигли «комбинированной конечной точки» 117 из 120 включенных в исследование больных (97,5%). С 3 больными связь была утрачена. Средний срок наблюдения за пациентами составил 16±6 месяцев (от 10 до 22 месяцев). Приверженность к приему ДАТТ была достаточно высокой и составила 96%.

Через 3 месяца после выписки у больных исследовали уровень АДФ-агрегации тромбоцитов, диапазон варьировал от 0-14 Ом, медиана и 95% ДИ



составили 2,0 (1,4-2,6) Ом. 56 (47,8%) больных имели показатель 0 Ом. При анализе средних показателей исходной АДФ-агрегации тромбоцитов и в динамике через 3 месяца (на фоне лечения), выявлены статистически значимые различия,  $p=0,024$ , данные представлены на рисунке 21.

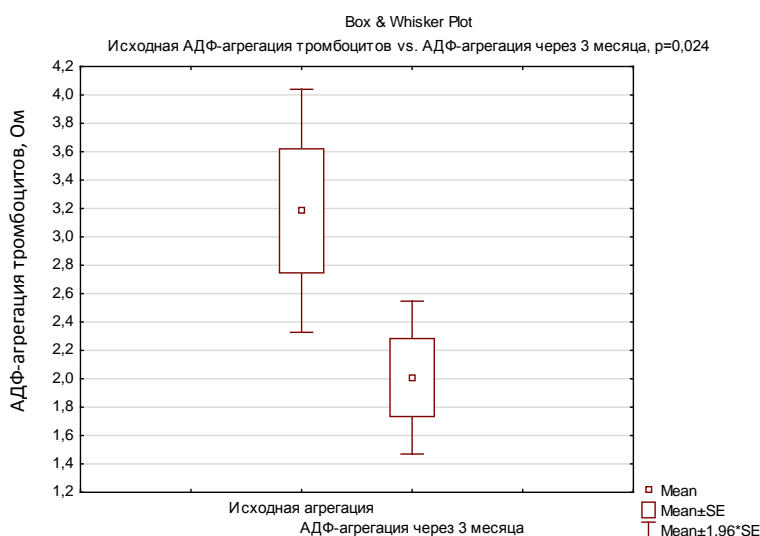


Рисунок 21 — Уровень исходной АДФ - агрегации тромбоцитов и АДФ-агрегации тромбоцитов в динамике

У 50 (42,7%) обследуемых больных АДФ-агрегация тромбоцитов снизилась, степень снижения определялась ее исходными значениями (наибольшая у лиц с более высоким исходным уровнем  $r=0,3$ ,  $p=0,001$ ) и зависела от принимаемого блокатора  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов: тикагрелор оказывал большее влияние на снижение уровня АДФ-агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел (60,6% vs. 35,7%,  $p=0,01$ ), см. рисунок 22. Что не противоречит международным исследованиям (PLATO, RESPOND) в которых установлено, что тикагрелор (в сравнении с клопидогрелом, прасугрелом) эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов у больных с ОКС и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. Связано это с тем, что препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита. Поэтому для тикагрелора характерно более выраженное и прямое действие.

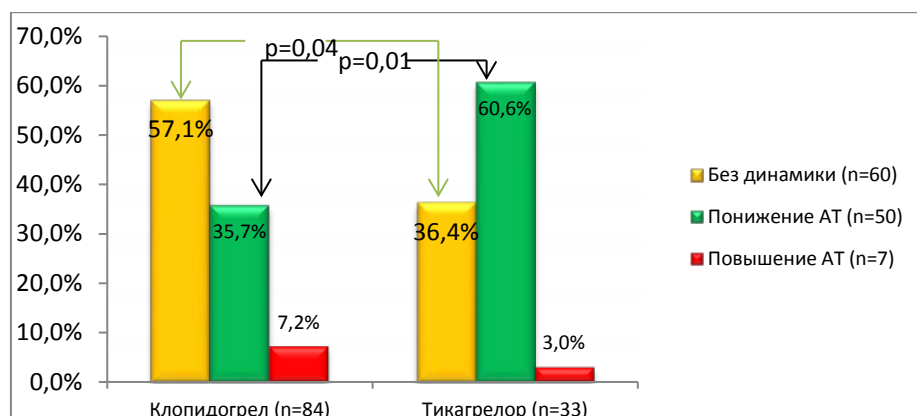


Рисунок 22 — Динамика уровня АДФ-агрегации тромбоцитов в зависимости от принимаемого блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов

По данным исследования RESPOND (2010г.), включавшее 114 пациентов с ИБС, применение тикагрелора эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов у пациентов с резистентностью к клопидогрелу. У пациентов без резистентности к клопидогрелу тикагрелор так же оказывает более выраженный антиагрегантный эффект. Агрегация тромбоцитов снижалась у пациентов с резистентностью к клопидогрелу при переводе на тикагрелор (с  $59 \pm 9\%$  до  $35 \pm 11\%$ ) и, наоборот, повышалась при обратном переходе с тикагрелора на клопидогрел (с  $36 \pm 14\%$  до  $56 \pm 9\%$ ); для обоих сравнений  $p=0,0001$ . Среди пациентов без резистентности к клопидогрелу после первичной рандомизации в группе тикагрелора наблюдалось более выраженное снижение агрегации тромбоцитов ( $25 \pm 11\%$  против  $47 \pm 15\%$  в группе клопидогреля;  $p < 0,0001$ ). Также при переводе с клопидогрела на тикагрелор у пациентов без резистентности к клопидогрелу снижалась агрегация тромбоцитов ( $32 \pm 8\%$  против  $45 \pm 8\%$  в группе клопидогреля;  $p < 0,001$ ) [91,138]. У 60 (51,3%) больных АТ была на прежнем уровне, преимущественно 0 Ом (65%). У 7 (5,9%) больных отмечалось повышение АДФ-агрегации тромбоцитов, которое положительно коррелировало с индексом курильщика ( $r=0,4$ ,  $p=0,001$ ), отменой дезагрегантов ( $r=0,3$ ,  $p=0,01$ ) и частотой обострения ИБС ( $r=0,3$ ,  $p=0,002$ ).

### **3.3.2. Характеристика и анализ исходов в период длительного наблюдения в группах больных с высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов**

В период наблюдения «комбинированной конечной точки» достигли 30 человек (25,6%), кровотечения зарегистрированы у 13 обследованных больных. Общее количество потребовавшихся госпитализаций составило 66 (56,4%). Экстренная госпитализация потребовалась 41 (35%) исследованным больным, плановая 25 (21,3%) пациентам,  $p=0,02$ . Среди плановых госпитализаций за период наблюдения 22 (18,8%) пациентам провели повторное ЧКВ со стентированием других КА, 3 (2,6%) пациентам проведено АКШ. Среди экстренных госпитализаций 36 (30,7%) приходится на НС и ИМ, ( $p=0,0000$ , относительно госпитализаций в связи с инсультом,  $p=0,0000$ , относительно – нарушений ритма,  $p=0,0000$ , относительно – кровотечения), при этом госпитализации в связи с НС было 22,2 % ( $p=0,001$  относительно ИМ), в связи с ИМ - 6,8%, инсультом – 0,8%, нарушением ритма – 1,7 % больных, кровотечением - 1,7 % пациентов. Характеристики исходов представлена в таблице 29.

Следует отметить, что повторные экстренные госпитализации были связаны в основном с атеротромботическими событиями (36 случаев обострения ИБС). Было зарегистрировано 2 тромбоза стента (в стентах без лекарственного покрытия,  $p=0,2$ ) и 9 рестенозов (6 (11,3%) в стентах с лекарственным покрытием и 3 (4,6%) в стентах без покрытия,  $p=0,1$ ). По локализации рестенозов преобладало поражение ПНА-6(54,5%), ПМЖВ-2 (18,2%), ОА-2 (18,2%), ИМА -1 (9,1%). Следует отметить, что рестенозы и окклюзии чаще регистрировались у больных принимавших клопидогрел, а не тикагрелор (11,9 % vs. 3,0%,  $p=0,1$ ). Известно, что преждевременная отмена антиагрегантных препаратов, неполное раскрытие стента, множественное стентирование, использование стентов с лекарственным покрытием, стентирование артерий малого

диаметра, гиперкоагуляция, гиперлипидемия, СД 2 типа предрасполагают к острому тромбозу стента (ESTROFA-2, ISAR-TEST 5).

Таблица 29 — Характеристики исходов за период наблюдения (16±6 месяцев) исследованных больных ОКСБПСТ

Исходы	n= 117	%
«Комбинированная конечная точка»	30	25,6
Кровотечения (большие и малые по критериям TIMI)	13	11,1
Общее количество госпитализаций	66	56,4
Плановые госпитализации:	25	21,3
- в том числе для АКШ	3	1,7
- в том числе для повторного стентирования других артерий	22	18,8
Экстренные госпитализации:	41	35*
1) ИМ, НС	36	30,8**
- в том числе в связи с нефатальным ИМ	8	6,8
- в том числе в связи с НС	26	22,2***
2) в связи с нарушением ритма	2	1,7
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	1	0,8
4) в связи с развитием кровотечений	2	1,7
Умерло		
- вследствие ИМ	2	1,7
- вследствие некоронарогенных причин	0	
Госпитализаций не было	51	43,6
Повторные реваскуляризации:	40	34,2
- плановое ЧКВ других КА	22	18,8
- плановое АКШ	3	2,6
- экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА	10	8,5
- в связи с рестенозом в стенке	5	4,3

\*p=0,02, относительно плановых госпитализаций

\*\*p=0,0000 относительно госпитализаций в связи с нарушением ритма, инсультом, кровотечением.

\*\*\*p=0,001 относительно госпитализаций в связи с ИМ

В настоящем исследовании к развитию рестенозов предрасполагали такие факторы как: прием аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней (p=0,002), инфаркт миокарда в анамнезе (p=0,0007), КАГ в анамнезе (p=0,0007), высокий уровень холестерина при поступлении (0,03), высокий риск сердечно-

сосудистых осложнений по шкале GRACE ( $p=0,02$ ), гиперлипидемия ( $p=0,02$ ). Несмотря на результаты нескольких крупных исследований (регистр ADAPT-DES, GRAVITAS и др.) о влиянии повышенной ФАТ на тромбоз стента вне зависимости от ряда других традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [100,142], в настоящем исследовании не установлено достоверной связи рестенозов с уровнем ФАТ ( $p=0,1$ ). При дальнейшем анализе данных регистра ADAPT-DES, установлено, что повышенный уровень ФАТ влиял на развитие раннего тромбоза стента (первые 30 дней) и в основном у больных, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST. Очевидно, эта группа пациентов характеризуется наиболее высокой ФАТ в раннем периоде заболевания и наиболее высоким риском развития раннего тромбоза стента.

Интересен тот факт, что у больных принимавших аспирин амбулаторно (до включения больных в исследование) достоверно чаще регистрировались обострения ИБС в связи с нестабильной стенокардией (35% vs.13%,  $p=0,005$ ), относительный риск 95% ДИ - 2,7 (1,3-5,6), а также рестеноз в стенте ( $p=0,002$ ). Вероятно, это связано с наличием у некоторых больных «аспиринорезистентности». По результатам ряда исследований (ESSENCE, PRISM PLUS и др.) «аспиринорезистентность» - явление достаточно распространенное и встречается, по различным данным с частотой от 5% до 48% [3, 13, 30, 32].

При изучении развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин и женщин по данным динамического наблюдения не установлено достоверных различий по частоте возникновения «комбинированной конечной точки» (данные представлены в таблице 30). Однако общее количество госпитализаций чаще отмечалось у мужчин (63,6%), чем женщин (34,5%),  $p=0,007$ . Среди экстренных госпитализаций достоверных различий не установлено, тем не менее, мужчины чаще госпитализировались в связи с ИМ/НС (34%), чем женщины (13,8%),  $p=0,03$ .

Таблица 30 — Сердечно-сосудистые осложнения у мужчин и женщин по данным длительного наблюдения, n=117

Исходы	Мужчины, n=88 (%)	Женщины, n=29 (%)	p
Комбинированная конечная точка	23 (26,1)	7 (24,1)	н.д
Кровотечения (большие и малые по TIMI)	9 (10,2)	4 (13,8)	н.д
Общее количество госпитализаций	56 (63,6)	10 (34,5)	0,007
Плановые госпитализации:	23 (26,1)	2(6,9)	0,03
-в том числе для АКШ	3 (3,4)	0	н.д
-в том числе для повторного стентирования других артерий	20 (22,7)	2(6,9)	0,06
Экстренные госпитализации:	33(37,5)	8(27,6)	н.д
1) ИМ, НС	30 (34)	4 (13,8)	0,03
-в том числе в связи с нефатальным ИМ	6 (6,8)	2(6,8)	н.д
-в том числе в связи с НС	24 (27,3)	2(6,8)	0,02
2) в связи с нарушением ритма	1 (1,1)	1(3,4)	н.д
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	1 (1,1)	0	н.д
4) в связи с развитием кровотечений	1 (1,1)	1 (3,4)	н.д
Умерло			
-вследствие ИМ	0	2(6,8)	0,01
-вследствие некоронарогенных причин	0	0	
Госпитализаций не было	32 (36,3)	19 (65,5)	0,006
Повторные реваскуляризации:	35 (39,7)	5 (17,2)	0,03
-плановое ЧКВ других КА	20 (22,7)	2(6,9)	н.д
-плановое АКШ	3 (3,4)	0	н.д
-экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА	7 (7,9)	3 (10,3)	н.д
- в связи с рестенозом в стенке	5 (5,7)	0	н.д

Развитие летальных событий (фатального ИМ) чаще наблюдалось среди женщин 2 (6,8%),  $p=0,01$  относительно смертности среди мужчин (0). Не потребовалась госпитализация 65,5% женщинам и 36,3% мужчинам,  $p=0,006$  (таблица 30). Результаты настоящего исследования подтверждаются многочисленными исследованиями, свидетельствующими, что мужской пол –

один из традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В таблице 31 представлена характеристика неблагоприятных событий в зависимости от возраста.

Таблица 31 — Характеристика неблагоприятных событий в возрастных группах до 60 и старше 60 лет по данным динамического наблюдения, n=117

Исходы	Возраст до 60 лет n=46 (%)	Возраст старше 60 лет n=71 (%)	р
Комбинированная конечная точка	9 (19,6)	21 (29,6)	н.д.
Кровотечения (большие и малые по ТИМІ)	7 (15,2)	6 (8,5)	н.д.
Общее количество госпитализаций	18 (39)	48 (67,6)	0,002
Плановые госпитализации:	8 (17,4)	17 (23,9)	н.д.
-в том числе для АКШ	1 (2,17)	2 (2,8)	н.д.
-в том числе для повторного стентирования других артерий	7 (15,2)	15(21,1)	н.д.
Экстренные госпитализации:	10 (67,4)	31 (43,6)	0,01
1) ИМ, НС	8(17,4)	26 (36,6)	0,02
-в том числе в связи с нефатальным ИМ	3(6,5)	5(7,0)	н.д.
-в том числе в связи с НС	5(10,8)	21 (29,6)	0,01
2) в связи с нарушением ритма	0	2(2,8)	н.д.
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	1 (2,1)	0	н.д.
4) в связи с развитием кровотечений	1 (2,1)	1 (1,4)	н.д.
Умерло			
-вследствие ИМ	0	2(6,8)	н.д.
-вследствие некоронарогенных причин	0	0	
Госпитализаций не было	28 (61)	23 (32,4)	0,002
Повторные реваскуляризации:	10 (22)	30 (42,3)	0,02
-плановое ЧКВ других КА	7(15,2)	15(21,1)	н.д.
-плановое АКШ	1(2,1)	2 (2,8)	н.д.
-экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА	2 (4,3)	8 (11,2)	н.д.
- в связи с рестенозом в стенке	0	5(7)	н.д.



Анализируя неблагоприятные события в возрастных группах до 60 и старше 60 лет, установлены достоверные различия по частоте общего количества госпитализаций,  $p=0,002$ . Эпизоды ИМ/НС, требующие госпитализации больных в стационар, чаще наблюдались у пациентов старше 60 лет,  $p=0,02$ . Также больные старше 60 лет чаще подвергались повторной реваскуляризации,  $p=0,02$ , в том числе экстренном ЧКВ со стентированием в связи с рестенозом в стенте (7%). Частота развития нефатального/фатального ИМ, не зависела от возраста пациентов.

В таблице 32 представлена характеристика неблагоприятных исходов в зависимости от принимаемого P2Y<sub>12</sub>-блокатора тромбоцитов.

Таблица 32 — Характеристика неблагоприятных исходов в зависимости от принимаемого P2Y<sub>12</sub>-блокатора тромбоцитов

Исходы	Клопидогрел n=84, (%)	Тикагрелор n=33, (%)	p
Комбинированная конечная точка	23 (27,4)	7 (21,2)	н.д
Кровотечения (большие и малые по TIMI)	7 (8,3)	6 (18,2)	н.д
Общее количество госпитализаций	48 (57,1)	18 (54,5)	н.д
Плановые госпитализации:	14 (16,6)	11 (33,3)	0,04
-в том числе для АКШ	2 (2,3%)	1 (3,0)	н.д
-в том числе для повторного стентирования других артерий	12 (14,3)	10 (30,3)	0,04
Экстренные госпитализации:	34 (40,1)	7 (21,2)	0,055
1) ИМ, НС	28 (33,3)	6(18,2)	н.д
-в том числе в связи с нефатальным ИМ	5 (5,9)	3(9,1)	н.д
-в том числе в связи с НС	23 (27,4)	3(9,1)	0,02
2) в связи с нарушением ритма	1 (1,1)	1(3,0)	н.д
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	1 (1,1)	0	н.д
4) в связи с развитием кровотечений	2 (2,4)	0	н.д
Умерло			
-вследствие ИМ	2 (2,4)	0	н.д
-вследствие некоронарогенных причин	0	0	
Госпитализаций не было	36(42,9)	15(45,5)	н.д



Продолжение таблицы 32 — Характеристика неблагоприятных исходов в зависимости от принимаемого P2Y<sub>12</sub>-блокатора тромбоцитов

Исходы	Клопидогрел n=84, (%)	Тикагрелор n=33, (%)	p
Повторные реваскуляризации:	24(28,6)	16(48,5)	0,04
-плановое ЧКВ других КА	12 (14,3)	10 (30,3)	0,04
-плановое АКШ	2 (2,3%)	1 (3,0)	н.д
-экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА	6(7,1)	4 (12,1)	н.д
- в связи с рестенозом в стенке	4 (4,8)	1(3,0)	н.д

Были выявлены следующие статистически значимые различия: частота экстренных госпитализаций, в том числе в связи с НС преобладала у пациентов, принимавших клопидогрел,  $p=0,05$  и  $p=0,02$  соответственно. Частота плановых госпитализаций, в том числе для повторного планового стентирования, преобладала у пациентов, принимавших тикагрелор,  $p=0,04$ . Между препаратами не установлено достоверных различий в развитии «комбинированной конечной точки» и кровотечений, данные представлены в таблице 32.

Проведен анализ неблагоприятных событий за период наблюдения у пациентов с ВОРТ.

В группе ВОРТ проспективное наблюдение закончили все 30 пациентов, из них умерли – 2 (6,6%), причиной летального исхода явился ИМ. Достигли комбинированной конечной точки 12 (40,0%) больных, кровотечения зарегистрированы у 1 пациента (таблица 33).

Таблица 33 — Характеристика неблагоприятных событий за период наблюдения (16±6 месяцев) в группе больных ВОРТ

Исходы	N= 30	%
Комбинированная конечная точка	12	40
Кровотечения (большие и малые по TIMI)	1	3,3
Общее количество госпитализаций	24	80*
Плановые госпитализации:	9	30
-в том числе для АКШ	1	3,3
-в том числе для повторного стентирования других артерий у больных с многососудистым поражением коронарного русла	8	26,6

Продолжение таблицы 33 — Характеристика неблагоприятных событий за период наблюдения (16±6 месяцев) в группе больных ВОРТ

Экстренные госпитализации:	15	50
1) ИМ, НС	13	43,3**
- в том числе в связи с нефатальным ИМ	3	10
- в том числе в связи с НС	8	26,6***
2) в связи с нарушением ритма	1	3,3
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	1	3,3
4) в связи с развитием кровотечений	0	0
Умерло		
- вследствие ИМ	2	6,6
- вследствие некоронарогенных причин	0	0
Госпитализаций не было	6	20
Повторные реваскуляризации:	15	50
- плановое ЧКВ других КА	8	26,6
- плановое АКШ	1	3,3
- экстренное ЧКВ в связи с значимым стенозом других КА	4	13,3
- в связи с рестенозом в стенке	2	6,6

Все расчеты проведены от количества пациентов в группе.

\*  $p=0,0000$ , относительно больных, которым не потребовалась госпитализация;

\*\*  $p=0,0006$ , относительно госпитализаций вследствие инсульта, относительно госпитализаций вследствие нарушений ритма;  $p=0,0001$ , относительно госпитализаций вследствие кровотечений.

\*\*\*  $p=0,01$ , относительно госпитализаций вследствие инсульта, относительно госпитализаций вследствие нарушений ритма;  $p=0,0033$  относительно госпитализаций вследствие кровотечений.

Госпитализация потребовалась большинству больных (80%) и носила экстренный характер у половины пациентов. Частой причиной экстренных госпитализаций составили НС либо ИМ (43,3%).

Проведен анализ исходов у больных с НОРТ. Проспективное наблюдение закончили 87 пациентов (табл. 34), из них умерли – 0. Достигли комбинированной конечной точки 18 (20,7%) больных. Кровотечения зарегистрированы у 12 (13,8%) больных.

Таблица 34— Характеристики исходов за период наблюдения (16±6 месяцев) в группе больных НОРТ

Исходы	N= 87	%
Комбинированная конечная точка	18	20,7
Кровотечения (большие и малые по TIMI)	12	13,8
Общее количество госпитализаций	<b>42</b>	48,3
Плановые госпитализации:	<b>16</b>	18,3
-в том числе для АКШ	2	2,3
-в том числе для повторного стентирования других артерий у больных с многососудистым поражением коронарного русла	14	16
Экстренные госпитализации:	<b>26</b>	30
1) ИМ, НС	23	26,4*
-в том числе в связи с нефатальным ИМ	5	5,7
-в том числе в связи с НС	18	20,7**
2) в связи с нарушением ритма	1	1,1
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом	0	0
4) в связи с развитием кровотечений	2	2,3
Умерло		
-вследствие ИМ	0	0
-вследствие некоронарогенных причин	0	0
Госпитализаций не было	45	51,7
Повторные реваскуляризации:	25	28,7
-плановое ЧКВ других КА	14	16,1
-плановое АКШ	2	2,3
-экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА	6	6,9
- в связи с рестенозом в стенке	3	3,4

Расчеты проведены от количества пациентов в группе ВОРТ и количества пациентов в группе НОРТ.

\*  $p=0,0000$ , относительно госпитализаций вследствие инсульта, относительно госпитализаций вследствие нарушений ритма, относительно госпитализаций вследствие кровотечений.

\*\* $p=0,0001$ , относительно госпитализаций вследствие нарушений ритма,  $p=0,0000$  относительно госпитализаций вследствие инсульта,  $p=0,0002$  относительно госпитализаций вследствие кровотечений,  $p=0,0039$  относительно госпитализаций вследствие ИМ.

В этой группе большинству больных госпитализация не потребовалась (51,7%). Среди общих госпитализаций преобладала экстренная (30%). Одной из частых причин экстренных госпитализаций были НС и ИМ (26,4%). Следует

отметить, что среди ОКС в данной группе преобладала НС (20,7% относительно госпитализаций вследствие ИМ 5,7%,  $p=0,0039$ ).

Таблица 35 — Сравнительная характеристика исходов за период наблюдения в исследованных группах больных

Исходы	ВОРТ, n=30, (%)	НОРТ, n=87, (%)	p
Комбинированная конечная точка, n(%)	12 (40,0)	18 (20,7)	0,04
Кровотечен,ия (большие и малые по ТІМІ), n(%)	1 (3,3)	12 (13,8)	н.д
Общее количество госпитализаций, n(%)	24 (80,0)	42 (48,3)	0,003
Плановые госпитализации , n(%):	9 (30,0)	16 (18,3)	н.д
-в том числе для АКШ, n(%)	1 (3,3)	2 (2,3)	н.д
-в том числе для повторного стендирования других артерий , n(%)	8 (26,6)	14 (16)	н.д
Экстренные госпитализации , n(%):	15 (50)	26 (30)	0,05
1) ИМ, НС, n(%)	13 (43,3)	23(26,4)	0,08
-в том числе в связи с нефатальным ИМ , n(%)	3 (10)	5(5,7)	н.д
-в том числе в связи с НС, n(%)	8 (26,6)	18(20,7)	н.д
2) в связи с нарушением ритма, n(%)	1 (3,3)	1(1,1)	н.д
3) в связи с нефатальным мозговым инсультом, n(%)	1 (3,3)	0	0,01
4) в связи с развитием кроводечений, n(%)	0	2 (2,3)	н.д
Умерло -вследствие ИМ, n(%)	2 (6,6)	0	0,01
-вследствие некоронарогенных причин, n(%)	0	0	
Госпитализаций не было, n(%)	6 (20,0)	45 (51,7)	0,003
Повторные реваскуляризации, n(%):	15 (50,0)	25(28,7)	0,03
-плановое ЧКВ других КА, n(%)	8 (26,6)	14(16,1)	н.д
-плановое АКШ, n(%)	1 (3,3)	2(2,3)	н.д
-экстренное ЧКВ в связи с гемодинамически значимым стенозом других КА, n(%)	4 (13,3)	6 (6,9)	н.д
- в связи с рестенозом в стенде, n(%)	2 (6,6)	3(3,4)	н.д

В таблице 35 проведён сравнительный анализ сердечно-сосудистых исходов в исследуемых группах больных. Установлены достоверные различия в доле пациентов, достигших «комбинированной конечной точки» ( $p=0,04$ ), а также в доле пациентов, которым потребовалась госпитализация ( $p=0,003$ ). В экстренной госпитализации, а также в повторной реваскуляризации чаще нуждались пациенты с ВОРТ ( $p=0,05$ ,  $p=0,03$ , соответственно). В обеих группах основной причиной экстренных госпитализаций являлось обострение ИБС (69,7%). Летальные исходы вследствие инфаркта миокарда зарегистрированы только в группе ВОРТ ( $p=0,01$ ). В группе НОРТ преобладали пациенты, которым не потребовалась госпитализация ( $p=0,003$ ). Полученные данные воспроизводят результаты ранее проведенных исследований (Giorgi M.A., 2010; Trenk D., 2012) установивших, что недостаточное подавление ФАТ может привести к повторному сердечно-сосудистому событию [81,150,151].

Всего за период наблюдения зарегистрировано 36 случаев обострения ИБС (нефатальный/фатальный ИМ, НС). Причиной повторного развития ишемии после перенесенного ОКС и успешного ЧКВ со стентированием коронарных артерий изучали в исследовании PROSPECT ( $n=697$  больных, подвергнутых стентированию коронарных артерий). Суммарная частота атеротромботических осложнений за 3 года наблюдения была достаточно высока и составила 20,4%, особенно часто обострения развивались в первые 12 месяцев наблюдения. При этом, в половине случаев обострения ИБС было обусловлено поражением других коронарных артерий.

В настоящем исследовании достоверно чаще события развивались у пациентов с ВОРТ в первые 3 месяца наблюдения,  $p=0,007$ . Кривые событий в группах начали расходиться достаточно рано (3 месяца), и со временем степень их расхождения уменьшалась (после 6 месяцев). Для наглядности частота обострения ИБС представлена на рисунке 23.

Из 36 повторных ишемических событий в 11 (30,5%) случаях были рестенозы в стентах.

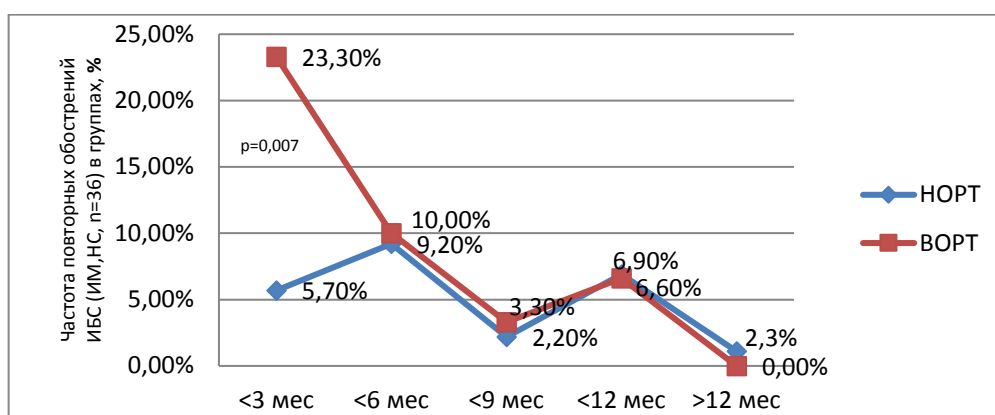


Рисунок 23 — График частоты обострения ИБС в группах обследованных больных по месяцам

При анализе обострения ИБС в группах больных до и после 6 месяцев наблюдения, установлено, что у пациентов с ВОРТ данные события чаще регистрировались первые 6 месяцев наблюдения. Позже достоверных различий не выявлено. Вероятность развития повторного ОКС была высока в первом полугодии наблюдения (19,7%) и уменьшилась, начиная со второго полугодия, данные представлены в таблице 36.

Таблица 36 — Частота обострений ИБС до и после 6 месяцев

Период наблюдения	n=117	Группа НОРТ n=87	Группа ВОРТ n=30	p
Всего обострений ИБС	36 (30,8%)	23 (26,4%)	13 (43,3%)	0,08
До 6 месяцев	23 (19,7%)*	13 (14,9%)	10 (33,3%)	0,03
После 6 месяцев	13 (11,1%)	10 (11,5%)	3 (10%)	н.д.

\*p=0,06 относительно периода наблюдения после 6 месяцев.

Высокая частота повторных ишемических событий подтверждают целесообразность использования ДАТТ в течении года после ОКС.

При анализе таблицы вероятности наступления изучаемого исхода (комбинированной конечной точки) в определенный период времени (метод Каплана-Мейера) были выявлены статистически значимые различия между группами ВОРТ и НОРТ. Куммулятивная доля наступления изучаемого события,

а также функция риска была больше у пациентов с исходно высокой АДФ-агрегацией тромбоцитов ( $p=0,04$ ), данные представлены на рисунке 24.

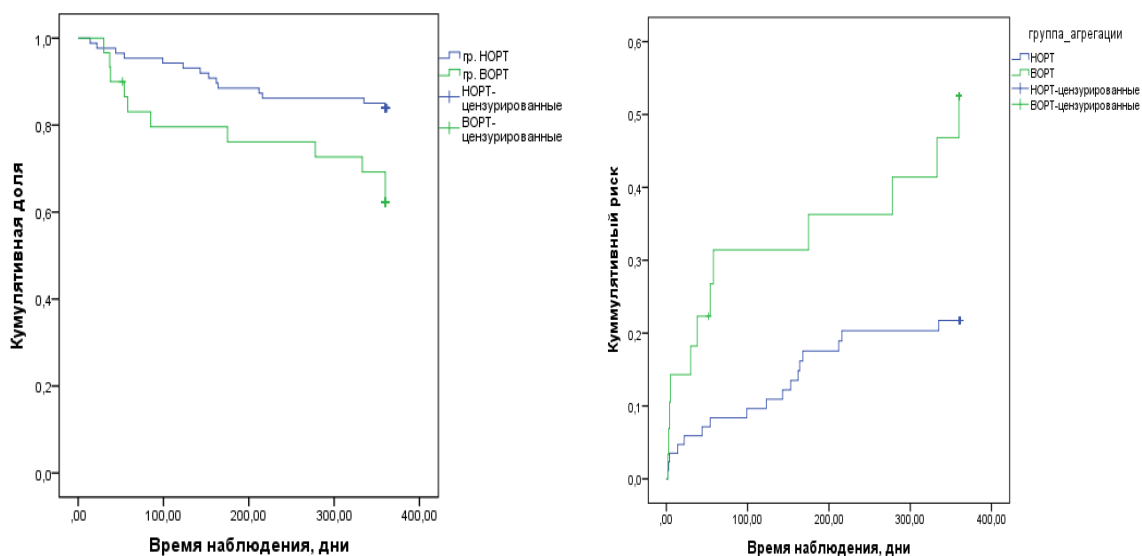


Рисунок 24 — Анализ наступления «комбинированной конечной точки» и функция риска в период длительного наблюдения в группах больных ВОРТ и НОРТ (метод Kaplan-Meier),  $p(F)=0,04$ .

При сравнении клинико-anamnestических параметров в группе пациентов, достигших «комбинированной конечной точки» и пациентов, не достигших «комбинированной конечной точки», установлены достоверные различия: в доле пациентов, имеющих НРС ( $p=0,01$ ), в доле пациентов, страдающих АГ 3 степени ( $p=0,007$ ), в доле пациентов с ПИКС в анамнезе ( $p=0,006$ ), АКШ в анамнезе ( $p=0,015$ ), ОНМК в анамнезе ( $0,015$ ). Также у пациентов, достигших «комбинированной конечной точки» регистрировались высокие средние показатели АДФ-агрегации тромбоцитов, определяемые в динамике ( $p=0,042$ ). Установлено, что повышение АТ в динамике увеличивало частоту развития «комбинированной конечной точки» более чем в 2 раза (ОР 2,4, 95%ДИ 1,17-4,98,  $p=0,01$ ), данные представлены в таблице 37.

Таблица 37 — Сравнение основных показателей у больных достигших и не достигших «комбинированной конечной точки»

Анализируемый показатель	ККТ – n=87, (%)	ККТ+ n=30, (%)	p (χ <sup>2</sup> )
Пол (мужчины), n (%)	65 (74,7)	23 (76,6)	0,7
Средний возраст, лет (M±m)	61,2±7,5	63,1±8,5	0,2
Средняя продолжительность ИБС,(M±m)	4,4±0,5	6,5±1,6	0,1
Средняя продолжительность АГ,(M±m)	8,2±0,6	10,4±1,4	0,1
Давность ИМ (M±m)	6,5±1,2	7,7±3,0	0,6
Возраст старше 60 лет, n (%)	21 (24,1)	9 (30)	0,2
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	11 (11,9)	8 (32%)	0,01
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	37 (42)	13 (43)	0,2
Наличие АГ, n (%)	74 (85,0)	29 (96,6)	0,09
АГ 3 степени, n (%)	42 (48)	23 (76,6)	0,007
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	18 (20,6)	14(46,6)	0,006
Операция ревакуляризации в анамнезе, n (%)	27 (31,0)	13 (43,3)	0,3
АКШ в анамнезе, n (%)	0	2 (6,6)	0,015
ОНМК в анмнезе, n (%)	0	2 (6,6%)	0,015
Курение, n (%)	34 (39,0)	13 (43,3)	0,9
Сахарный диабет, n (%)	18 (20,6)	7 (23,3)	0,7
Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ более 25), n (%)	73 (83,99)	27 (90,0)	0,4
Гиперхолестеринемия, ОХС>4,5 ммоль/л, n (%)	48 (55,1)	22 (73,3)	0,1
Аневризма ЛЖ, n (%)	3 (3,4%)	1(3,3%)	0,8
Дилатация сердца, n (%)	24 (27,5)	14 (46,6)	0,048
Исходная АДФ – агрегация тромбоцитов, Ом (M±SD)	2,8±0,4	4,5±0,5	0,1
АДФ – агрегация тромбоцитов в динамике, Ом (M±SD)	1,8±0,3	3,2±0,6	0,042
Уровень креатинина, мкмоль/мл (M±m)	89,4±7,5	93,8±7,0	0,7
ЧСС, уд/мин (M±m)	74,7±1,7	77,2±2,7	0,4
В лечении ДАТТ:			
Клопидогрел, n (%)	61 (70,1)	23 (76,6)	0,6
Тикагрелор, n (%)	26 (29,8)	7 (23,3)	0,6



Несмотря на то, что частота развития кровотечений между группами НОРТ и ВОРТ достоверно не различалась (13,8% vs. 3,3%,  $p=0,1$ ) средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у больных, перенесших кровотечения, как исходной, так и в динамике был ниже, чем у больных без случаев кровотечения (0,2 (0,1-0,7) vs. 2,4 (1,8-3,1) Ом,  $p=0,004$ ), рисунок 25.

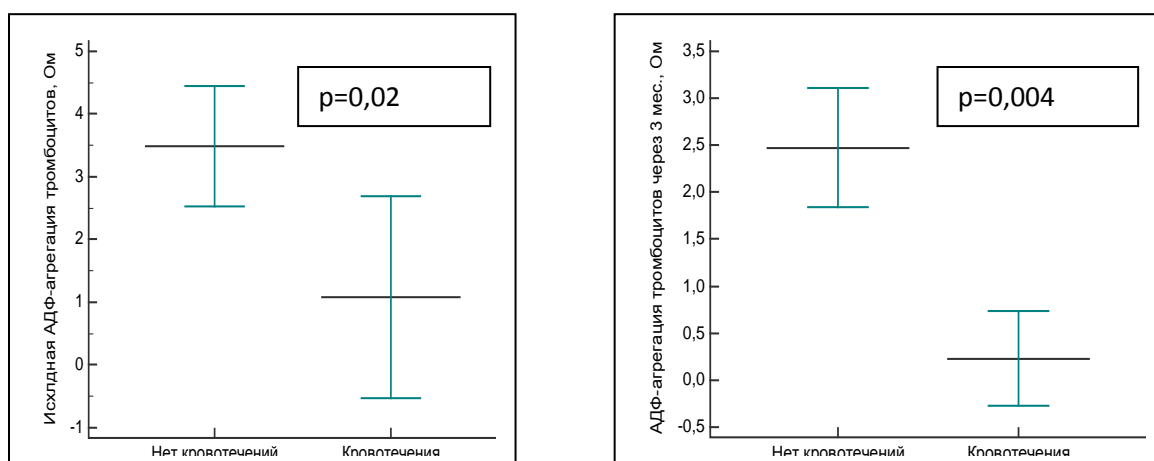


Рисунок 25 — Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов в динамике у больных с кровотечениями и без,  $p=0,004$ , М (95% CI)

Среди больных, перенесших кровотечения, преобладали лица с уровнем АДФ-агрегации тромбоцитов от 0 до 1 Ом ( $n=70$ ). Установлено, что агрегация тромбоцитов в данном диапазоне восьмикратно увеличивала риск развития кровотечений в период ближайшего года наблюдения, по сравнению с показателями агрегации тромбоцитов у лиц ( $n=47$ ) выше 2 Ом (17,1 % vs. 2,1 %, OR 8,05 (1,1-59,9),  $p=0,01$ ). В настоящем исследовании не установлено достоверного влияния пола, функции почек (стадия ХБП), и наличие желудочно-кишечных заболеваний на риск развития больших и малых кровотечений у больных, перенесших ОКСБПСТ и принимающих ДАТТ. Следует отметить, что большие кровотечения ( $n=2$ ) чаще регистрировались у пациентов с язвенной болезнью желудка в анамнезе (7,7% vs. 0,9%,  $p=0,07$ ).

Резюмируя результаты этапа длительного наблюдения за пациентами, перенесшими ОКСБПСТ, можно отметить, что наиболее частыми причинами неблагоприятных событий были атеротромботические осложнения, чаще возникающие у пациентов с исходно высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. Общеизвестно, что риск развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ, либо нестабильной стенокардии в течение длительного времени остается высоким. Несомненно, это связано не только с одним показателем (ЛПНП, либо ФАТ), влияет сочетание многих факторов, в том числе и коморбидность пациента (наличие сахарного диабета, нарушенной функции почек, постинфарктного кардиосклероза, многососудистого поражения коронарных артерий, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и т.д.).

#### **3.4. Прогностическое значение остаточной реактивности тромбоцитов и ряда клиничко-лабораторных факторов у обследованных больных**

Несомненно, тестирование ФАТ у больных, перенесших ОКСБПСТ не дает однозначного прогноза. На заключительном этапе нашей работы проанализировано влияние клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных показателей на отношение шансов и относительный риск развития «комбинированной конечной точки» в период длительного наблюдения. Значение каждого фактора представлено в виде качественного дихотомического признака. При оценке риска, связанного с действием фактора, использовался экспоненциальный коэффициент.

Проанализирована связь развития «комбинированной конечной точки» с некоторыми клиничко-анамнестическими факторами. Установлено, что наличие ПИКС и нарушения ритма в анамнезе, 3 степень АГ, ОААНК, ОНМК в анамнезе и АКШ, а также нарушение в режиме приема ДАТТ достоверно влияли на

развитие «комбинированной конечной точки», данные представлены в таблице 38.

Таблица 38 — Отношение шансов развития «комбинированной конечной точки» в период наблюдения в зависимости от исходного клиничко-анамнестического статуса обследованных больных

Анализируемый показатель, n (%)	Признак, n (%)		p (F)	ОШ (95% ДИ)
	ККТ+	ККТ-		
ПИКС +	14 (43,8%)	18 (56,2%)	0,009	3,3 (1,4-8,1)
ПИКС -	16 (18,8%)	69 (81,2%)		
АГ +	29 (28,2%)	74 (71,8%)	0,1	5,0 (0,6-40,7)
АГ -	1 (7,1%)	13 (92,9%)		
АГ 3 степени +	23 (35,4%)	42 (64,6%)	0,01	3,5 (1,4-9,0)
АГ 3 степени -	7 (13,5%)	45 (86,5%)		
Нарушение ритма +	7 (38,9%)	11 (61,1%)	0,2	2,1 (0,7-6,0)
Нарушения ритма -	23 (23,2%)	76 (76,8%)		
ОНМК +	2 (100%)	0	0,05	-
ОНМК-	28 (24,3%)	87 (75,7%)		
АКШ в анамнезе +	2 (100%)	0	0,05	-
АКШ в анамнезе -	28 (24,3%)	87 (75,7%)		
ОААНК +	6 (75%)	2 (25%)	0,004	10,6 (2,0-56,2)
ОААНК -	24 (22%)	85 (78%)		
СД 2 типа+	7 (28%)	18 (72%)	0,7	1,1 (0,4-3,1)
СД 2 типа –	23 (25)	39 (75%)		
Ожирение +	27 (27%)	73 (73%)	0,5	1,7 (0,4-6,4)
Ожирение -	3 (17,6%)	14 (82,4%)		
Курение +	13 (27,7%)	34 (72,3%)	0,8	1,1 (0,5-2,7)
Курение -	17 (24,3%)	53 (75,7%)		
ЧСС>90 уд. в мин.	5 (45,5%)	6 (54,5%)	0,1	2,7 (0,7-9,6)
ЧСС<90 уд. в мин.	25 (23,6%)	81 (76,4%)		
Низкая приверженность к ДАТТ+	3 (75%)	1 (25%)	0,05	9,5 (1,0-95,2)
Низкая приверженность к ДАТТ-	27 (23,9%)	86 (76,1%)		

Отношение шансов развития комбинированной конечной точки в период наблюдения в зависимости от ряда исходных клиничко-лабораторных показателей у обследованных больных представлено в таблице 39.

Таблица 39 — Отношение шансов развития «комбинированной конечной точки» в период наблюдения в зависимости от ряда исходных клинико-лабораторных показателей у обследованных больных

Исходный показатель	Признак, n (%)		p (F)	ОШ (95% ДИ)
	ККТ «+»	ККТ «-»		
Исходная АДФ агрегация тромбоцитов < 5 Ом, n (%)	18 (20,7%)	69 (79,3%)	0,041	2,5 (1,04-6,2)
Исходная АДФ агрегация тромбоцитов ≥ 6 Ом, n (%)	12 (40%)	18 (60%)		
АДФ агрегация тромбоцитов < 5 Ом в динамике, n (%)	22 (22,0%)	78 (78,0%)	0,038	3,1 (1,1-9,1)
АДФ агрегация тромбоцитов ≥ 6 Ом в динамике, n (%)	8 (47,1%)	9 (52,9%)		
Сахар крови > 5 ммоль/л, n (%)	11 (27,5%)	29 (72,5%)	0,8	1,0 (0,4-2,6)
Сахар крови < 5 ммоль/л, n (%)	19 (25,7%)	55 (74,3%)		
ЛПНП > 1,8, n (%)	23 (25%)	69 (75%)	0,1	0,3 (0,08-1,25)
ЛПНП < 1,8, n (%)	5 (50%)	5 (50%)		
Фибриноген крови > 4 г/л, n (%)	18 (31,6%)	39 (68,4%)	0,2	1,8 (0,7-4,2)
Фибриноген крови < 4 г/л, n (%)	12 (20%)	48 (80%)		

Развитие «комбинированной конечной точки» было связано с высоким уровнем остаточной реактивности тромбоцитов, как исходно, так и в динамике ( $p=0,04$  и  $p=0,038$ ).

В таблице 40 представлено отношение шансов развития «комбинированной конечной точки» в период наблюдения у обследованных больных в зависимости от исходных эхокардиографических показателей. Установлена достоверная связь развития «комбинированной конечной точки» с дилатационными изменениями камер сердца ( $p=0,048$ ).

Таблица 40 — Отношение шансов развития «комбинированной конечной точки» в период наблюдения в зависимости от исходных эхокардиографических показателей

Анализируемый показатель	Признак, n (%)		p (F)	ОШ (95% ДИ)
	ККТ+	ККТ -		
ФВЛЖ <45%, n (%)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	0,6	0,4 (0,05-4,0)
ФВЛЖ >45%, n (%)	28 (26,2%)	79 (73,8%)		
Дилатация сердца +, n (%)	14 (36,8%)	24 (63,2%)	0,048	2,3 (1,09-5,7)
Дилатация сердца-, n (%)	15 (19,7%)	61 (80,3%)		
Гипертрофия миокарда+, n (%)	21 (31,3%)	46 (68,7%)	0,1	2,0 (0,8-4,9)
Гипертрофия миокарда-, n (%)	9 (18,4%)	40 (81,6%)		
Аневризма +, n (%)	1 (25%)	3 (75%)	1,0	0,9 (0,09-9,6)
Аневризма -, n (%)	29 (25,7%)	84 (74,3%)		

Не установлено достоверной связи между развитием «комбинированной конечной точки» и многососудистым поражением КА, а также типом стента (p=0,4 и p=0,1 соответственно), таблица 41.

Таблица 41 — Отношение шансов развития «комбинированной конечной точки» в период наблюдения в зависимости от данных КАГ у обследованных больных

Группы	Признак, n (%)		p (F)	ОШ (95% ДИ)
	ККТ+	ККТ-		
Однососудистое поражение КА+	1 (11,1%)	8 (88,9%)	0,4	0,3 (0,04-2,8)
Однососудистое поражение КА-	29(26,9%)	79 (73,1%)		
Многососудистое поражение КА +	29 (26,9%)	79 (73,1%)	0,4	2,9 (0,3-24,2)
Многососудистое поражение КА -	1 (11,1%)	8 (88,9%)		
Стент с лекарственным покрытием	18 (34%)	35 (66%)	0,08	2,2 (0,9-5,2)
Стент без лекарственного покрытия	12 (18,8%)	52 (81,3%)		

На относительный риск развития «комбинированной конечной точки» у больных, перенесших ОКСБПСТ достоверно влияли: уровень исходной АДФ-

агрегации тромбоцитов более 6 Ом (ОР 1,9 (1,060-3,527,  $p(F)=0,04$ ), ЛПНП <1,8 ммоль/л уменьшали относительный риск 0,5 раза (ОР 0,5 (0,245-0,988)  $p(F)=0,04$ ), наличие дилатационных изменений камер ЛЖ увеличивали риск почти в два раза (ОР 1,8 (1,009-3,454),  $p(F)=0,03$ ), АГ 3 степени (ОР 2,6 (1,225-5,640),  $p(F)=0,006$ ) и ПИКС (ОР 2,3 (1,287-4,197),  $p(F)=0,04$ ) - увеличивали риск более чем в два раза, АКШ в анамнезе (ОР 3,3 (1,865-6,169),  $p(F)=0,04$ ), ОААНК (ОР 3,4 (1,997-5,809),  $p(F)=0,02$ ), погрешность в ДАТТ (ОР 3,1 (1,631-6,040),  $p(F)=0,03$ ) – каждый увеличивали риск более чем в 3 раза. Данные представлены на рисунке 26.

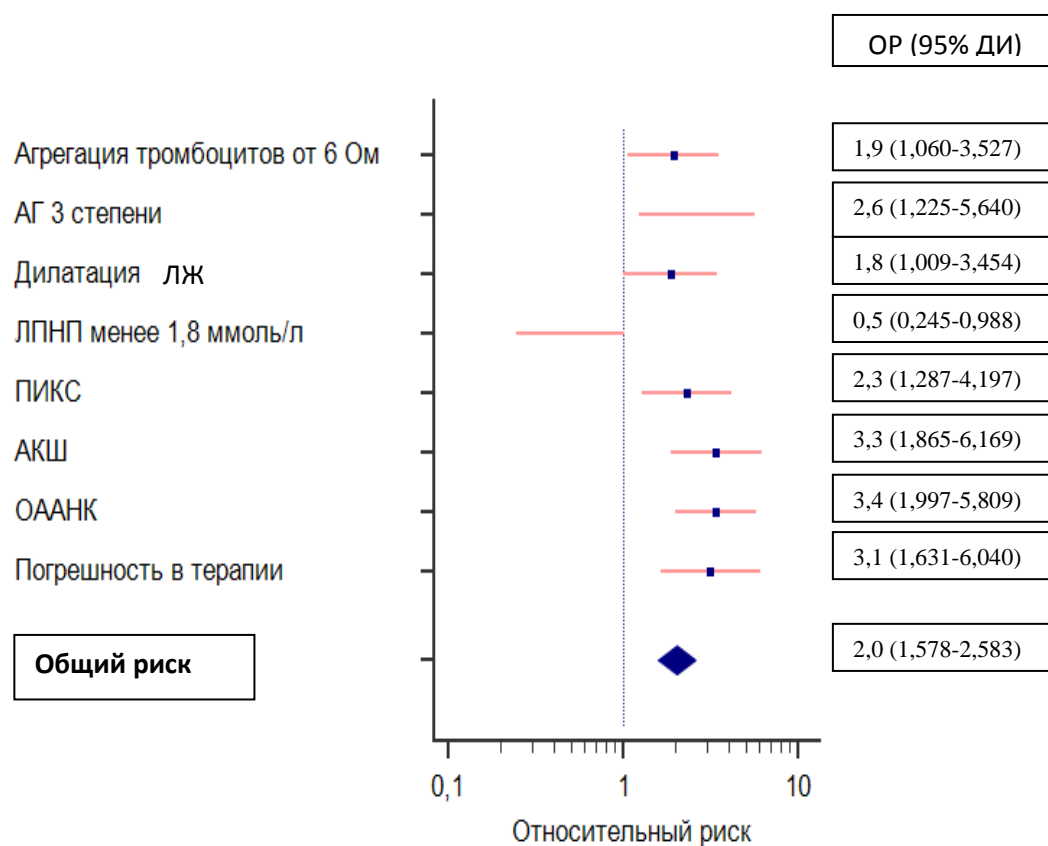


Рисунок 26 — Факторы, влияющие на относительный риск развития «комбинированной конечной точки» у больных, перенесших ОКСБПСТ

Как известно, различные факторы, влияющие на прогноз, способны взаимодействовать, усиливая, либо ослабляя, действия друг друга. На следующем этапе настоящей работы для оценки комплексного совместного влияния наиболее значимых факторов на относительный риск развития «комбинированной

конечной точки» был применен метод логистической регрессии, коэффициенты полученного уравнения представлены в таблице 42.

Таблица 42— Переменные уравнения логистической регрессии по результатам многофакторного анализа

Фактор риска	Коэффициент $\beta$	Критерий Вальда	Экспоненциальный коэффициент $\beta$ ( $E_{xp} \beta$ )	95% ДИ для $E_{xp} \beta$		p
				Нижний предел	Верхний предел	
ФАТ>6 Ом	0,127	3,950	1,135	1,002	1,286	0,04
Погрешность в приеме ДАТТ	2,735	3,948	15,412	1,038	228,832	0,04
ЛПНП<1,8ммоль/л	-1,842	4,621	0,158	0,030	0,850	0,03
Дилатация ЛЖ	1,499	5,711	4,477	1,309	15,309	0,01
ОААНК	3,926	9,876	50,685	4,381	586,350	0,002
Константа	-1,999	4,761	0,135			0,02

Таким образом, на развитие «комбинированной конечной точки» у больных, перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ со стентированием коронарных артерий наибольшее влияние оказывало сочетание таких факторов, как: исходная АДФ-агрегация тромбоцитов более 6 Ом, погрешность в приеме ДАТТ, гиперхолестеринемия (высокий уровень ЛПНП), дилатационные изменения ЛЖ и ОААНК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца и в том числе острый коронарный синдром остаются ведущей причиной смертности, как в России, так и в большинстве развитых стран мира. Группа пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) самая распространенная и характеризуется переменным прогнозом [5]. У части пациентов, несмотря на применение ДАТТ в течение года серьезной проблемой остается повторные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, связанные, в том числе, с недостаточным или избыточным подавлением функции тромбоцитов [10].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что ВОРТ является неблагоприятным фактором по развитию ишемических осложнений, а НОРТ – геморрагических [140,141,142,143,144]. В настоящее время мониторинг функциональной активности тромбоцитов для управления рисками сердечно-сосудистых осложнений у кардиологических больных оценивается неоднозначно и остается предметом научной дискуссии. До сих пор нет полного согласия между исследователями относительно стандартизации методов тестирования ФАТ и общепринятых пороговых значений.

В настоящем исследовании проведена попытка дать дополнительную информацию относительно клинической значимости тестирования ФАТ методом импедансометрии у пациентов с ОКСБПST, перенесшие ЧКВ и получающие ДАТТ в разных комбинациях (аспирин совместно с клопидогрелом, либо тикагрелором).

Следуя поставленным задачам, работа была выполнена в два этапа. На первом этапе из 270 обследованных больных ОКС в исследование включено 120 пациентов. Все больные подверглись общеклиническому и инструментальному обследованию, в т.ч. чрескожному коронарному вмешательству со стентированием коронарных артерий. Анализируя клиническую характеристику больных ОКСБПST, установлена достаточно высокая частота «традиционных» факторов риска ИБС: курили – 48 (40,0%) больных, избыточную массу тела и ожирение (индекс Кетле  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) имели 109 (91%) пациентов, АГ



зарегистрирована у 105 (87,0%) обследованных, гиперлипидемия (ЛПНП $\geq$ 1,8 ммоль/л) у 96 (80%), СД 2 типа у 27 (22,5%) больных. Преобладали мужчины (75%), а также возрастная категория 61-70 лет (44%). Всем пациентам по показаниям проведена диагностическая КАГ, по результатам которой стеноз как минимум в одной из КА  $\geq$  50% зарегистрировано у 100% больных, у 106 (88%) пациентов были выявлены стенозы КА более 75%. Преобладало многососудистое поражение КА (76%), а также локализация стенозов в сегментах передней нисходящей артерии и огибающей артерии. Всем пациентам была выполнена рентгенохирургическая реваскуляризация миокарда со стентированием коронарных артерий. Назначено медикаментозное лечение ОКС, включавшее ДАТТ (аспирин совместно с клопидогрелом, n=86, либо тикагрелором, n=34) в течение года. Выбор блокатора P2Y<sub>12</sub> рецептора тромбоцитов определял лечащий врач.

Для выявления клинико-прогностического значения тестирования функциональной активности тромбоцитов (ФАТ) среди больных с ОКСБПСТ было проведено специальное исследование, включавшее определение исходного уровня ФАТ методом импедансометрии с индуктором АДФ на аппарате Chrono-log (модель 590). В соответствии с медианой контрольной группы (6,3 Ом), условно принятой за норму, больные ОКСБПСТ были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы НОРТ (n=90) и ВОРТ (n=30). В госпитальном периоде между группами было проведено изучение и сравнение особенностей клинико-лабораторных и инструментальных показателей.

На втором этапе нашей работы была проанализирована динамика остаточной реактивности тромбоцитов (через 3 месяца) на фоне лечения ДАТТ в разных комбинациях (аспирин совместно с клопидогрелом, либо тикагрелором). Проведена оценка влияния уровня исходной остаточной реактивности тромбоцитов и ряда клинико-лабораторных факторов на развитие «комбинированной конечной точки» и кровотечений по критериям TIMI в период длительного наблюдения.

Продолжительность наблюдения за больными составляла  $16 \pm 6$  месяцев (от 10 до 22 месяцев). Судьба больных выяснялась путем опроса пациентов или их ближайших родственников по телефону, а также анализа основной медицинской документации (истории болезни, свидетельства о смерти).

Исходное тестирование остаточной реактивности тромбоцитов проводили в период 7 - 24 часов от времени госпитализации, в среднем через  $16,9 \pm 7,0$  часов. Уровень АДФ – агрегация тромбоцитов у обследованных больных варьировал от 0 до 20 Ом, медиана и 95% ДИ составили 3,2 (2,3-4,0) Ом. Установлена положительная двусторонняя связь среднего уровня АДФ-агрегации тромбоцитов с индексом курящего ( $r=0,5$ ,  $p=0,001$ ). Данные различных исследований о влиянии курения на риск развития кардиоваскулярных осложнений противоречивы. Доказано, что никотин активизирует основные факторы свертывания крови, повышает ее вязкость, увеличивает адгезию и агрегацию тромбоцитов, сокращает срок их функционирования, подавляет фибринолитические процессы. С другой стороны, существуют данные о том, что курение положительно влияет на чувствительность к терапии клопидогрелом. J.S.Berger с соавт. проанализировал ангиографические и клинические исходы у курящих и не курящих пациентов, принимавших клопидогрел, установлено, что среди курящих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была достоверно меньше. Данный факт связан с тем, что курение влияет на чувствительность тромбоцитов к клопидогрелу, путем активации цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2), участвующего в метаболизме клопидогрела. Как известно, CYP1A2 участвует в превращении клопидогрела в его активный метаболит, тем самым усиливает его клинический эффект [43].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с уровнем средней частоты сердечных сокращений ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ). Доказано, что при повышении ЧСС изменяется характер тока крови с ламинарного на турбулентный, механически действуя на стенку сосуда, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов [9].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с фибрилляцией предсердий ( $r=0,4$ ,  $p=0,007$ ). ОКС сам по себе сопровождается

значительным увеличением частоты пароксизмов ФП, т.к. при данном состоянии электрическая система сердца нестабильна, происходит ишемия кардиомиоцитов, ацидоз, водно-электролитные нарушения, гипомагниемия, потеря клетками калия и перенасыщение их кальцием. Активируются протеолитические и липолитические структуры клеток, стимулируется апоптоз, разрушаются ферменты антиоксидантных систем. В результате апоптоза в кровь выбрасывается избыток фосфолипидных компонентов погибающих клеток, которые вызывают продукцию антител. Такая аутоиммунная реакция получила название «антифосфолипидного синдрома». Этот синдром сопровождается подавлением синтеза простациклина, вазодилататора, продуцируемого эндотелием сосудов, являющимся мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов [22]. Кроме того, турбулентный характер тока крови при аритмии (как и при увеличении ЧСС) может привести к эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов [9].

Средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов положительно коррелировал с уровнем тропонина в крови ( $r=0,2$ ,  $p=0,03$ ), а также риском по шкале GRACE ( $r=0,4$ ,  $p=0,002$ ). У больных с диагностированным ИМБПСТ отмечалось статистически значимое увеличение среднего показателя АДФ-агрегации тромбоцитов, по сравнению с больными нестабильной стенокардией ( $4,0\pm 0,6$  vs.  $2,3\pm 0,5$  Ом),  $p=0,043$ . Известно, что повышение уровня тропонина Т обуславливается повреждением кардиомиоцитов, и соответственно активацией и агрегацией тромбоцитов. По данным литературных источников у больных, перенесших ОКС агрегация тромбоцитов значительно больше, чем у стабильных больных с ИБС [131,132].

Следует отметить, что после двойной антитромбоцитарной терапии в нагрузочных дозах около 25% больных ОКСБПСТ в течение первых суток сохраняют высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов.

Изучая и сравнивая особенности клинической, лабораторной и инструментальной характеристики в группах с ВОРТ и НОРТ установлено, что больные с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов были исходно

тяжелее. Так, например, в группе ВОРТ преобладали больные с высоким риском по шкале GRACE ( $p=0,04$ ), больные со стенокардией напряжения 3 ФК ( $p=0,01$ ), больные с 3 степенью ожирения ( $p=0,04$ ) и нарушением ритма сердца ( $p=0,01$ ), больные с давностью перенесённого ИМ менее года ( $p=0,02$ ). Также в данной группе преобладали больные с повышенным уровнем сахара в крови при поступлении ( $r=0,2$ ,  $p=0,008$ ), повышенной средней ЧСС ( $p=0,03$ ), повышенными уровнями маркеров некроза миокарда (тропонина Т и МВ КФК). У пациентов с ВОРТ индекс курящего был больше, чем у пациентов с НОРТ ( $p=0,001$ ). Общее количество сопутствующей патологии в группе с ВОРТ почти в 2 раза больше чем в группе НОРТ (93,3% vs. 57,7%,  $p=0,0003$ ).

У пациентов с ВОРТ незначительно был повышен средний показатель толщины МЖП, достоверно чаще выявляли признаки дилатации левого предсердия и левого желудочка ( $p=0,002$ ). По результатам КАГ установлено, что в группе ВОРТ чаще регистрировалось однососудистое поражение коронарных артерий (16,7% vs. 4,4%,  $p=0,02$ ), а также острая окклюзия (66,6% vs. 42,2%,  $p=0,02$ ). Анализируя распространенность многососудистого поражения коронарных артерий среди исследованных групп у больных с низкой АДФ-агрегацией тромбоцитов, установлена статистически достоверно большая её частота, чем у пациентов с ВОРТ (95,6% vs. 83,3%,  $p=0,026$ ).

Среди пациентов с ВОРТ в госпитальном периоде чаще регистрировался ИМ без подъема сегмента ST (63,3%), а у больных с НОРТ - нестабильная стенокардия (54,4%). Зарегистрировано 14 (9,3%) случаев неблагоприятных внутрибольничных событий (9-ишемического характера и 5-геморрагического). Кардиальные госпитальные осложнения (рецидив нестабильной стенокардии/ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив инфаркта миокарда) регистрировались чаще в группе ВОРТ, чем НОРТ (17% vs. 4%,  $p=0,028$ ).

Резюмируя результаты данного этапа исследования, можно отметить, что пациенты с исходно высокой остаточной реактивностью тромбоцитов имели менее благоприятный госпитальный прогноз, чем пациенты с исходно низкой остаточной реактивностью.

Перспективное наблюдение ( $16 \pm 6$  месяцев) завершили 117 человек (97,5%). Приверженность к приему ДАТТ была достаточно высокой и составила 96%. Определяя уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у обследованных больных ОКСБПСТ через 3 месяца после выписки установлено достоверное снижение данного показателя от исходного ( $p=0,024$ ). У 60 (51,3%) больных АТ была на прежнем уровне, преимущественно 0 Ом (65%). У 50 (42,7%) обследуемых АДФ-агрегация тромбоцитов снизилась, степень снижения определялась ее исходными значениями (наибольшая у лиц с более высоким исходным уровнем  $r=0,3$ ,  $p=0,001$ ) и зависела от принимаемого блокатора  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов: тикагрелор оказывал большее влияние на снижение уровня АДФ-агрегации тромбоцитов, чем клопидогрел (13% vs. 30%,  $p=0,03$ ). Что не противоречит международным исследованиям (PLATO, RESPOND) в которых установлено, что тикагрелор (в сравнении с клопидогрелом, прасугрелом) эффективнее подавляет агрегацию тромбоцитов у больных с ОКС и высокой остаточной реактивностью тромбоцитов. Связано это с тем, что препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4 с образованием активного метаболита [91,138]. У 7 (5,9%) больных отмечалось повышение АДФ-агрегации тромбоцитов, которая положительно коррелировала с индексом курильщика ( $r=0,4$ ,  $p=0,001$ ), частотой обострения ИБС ( $r=0,3$ ,  $p=0,002$ ) и нарушенным режимом приема ДАТТ ( $r=0,3$ ,  $p=0,01$ ). По данным Spertus J.A. и соавт. пациенты, самостоятельно прекратившие принимать клопидогрел в течение 1 месяца после госпитализации по поводу ОКС, во время которой им был имплантирован внутрикоронарный стент с лекарственным покрытием, имели существенно больший риск нежелательного исхода, включая повторную госпитализацию и смерть, в течение ближайших 11 месяцев [145].

«Комбинированной конечной точки» достигли 30 (25,6%) обследованных больных, зарегистрировано 13 (11,1%) кровотечений. Общее количество потребовавшихся госпитализаций составило 66. Экстренная госпитализация потребовалась 41 (35%) исследованным больным, плановая 25 (21,3%) пациентам,  $p=0,02$ . Среди экстренных госпитализаций большая часть (36) приходилась на

нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда. При этом госпитализации в связи с НС (22,2%) преобладали над ИМ (6,8%), инсультом (0,8%), нарушением ритма (1,7%) и кровотечением (1,7%),  $p < 0,05$  в каждом случае. Следует отметить, что повторные экстренные госпитализации были связаны в основном с атеротромботическими событиями, чем с геморрагическими, что подтверждается результатами крупных многоцентровых исследований, таких как CURE, CREDO, CLARITY-TIMI 28, COMMIT/CCS-2 установивших, что частота повторных ишемических событий у кардиологических больных больше, чем геморрагических [42,60,135,174].

В 11 случаях причиной обострения ИБС явились тромбоз, либо рестеноз в стенте. Зарегистрировано 2 тромбоза стента (оба в голометаллических стентах,  $p=0,2$ ) и 9 рестенозов (6 (11,3%) в стентах с лекарственным покрытием и 3 (4,6%) в голометаллических стентах,  $p=0,1$ ). В настоящем исследовании к развитию рестеноза предрасполагали такие факторы как: инфаркт миокарда в анамнезе ( $p=0,0007$ ), КАГ в анамнезе ( $p=0,0007$ ), прием аспирина в предшествующие госпитализации 7 дней ( $p=0,002$ ), уровень холестерина при поступлении (0,03), высокий риск сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE ( $p=0,02$ ). Не удалось установить достоверного влияния типа стента (голометаллический, либо с лекарственным покрытием) на развитие ретеннозов в период длительного наблюдения. Данные настоящего исследования подтверждаются результатами крупномасштабного исследования NORSTENT, включавшего 9013 больных с стабильной ИБС и ОКС, которым было проведено стентирование коронарных артерий. Из них половине пациентам имплантировали голометаллические стенты, второй половине - стенты с лекарственным покрытием. Через пять лет анализ исходов - развитие первичной конечной точки (нефатальный ИМ, либо внезапная смерть) не установил достоверной разницы между типом стента (16,6% vs.17,1%,  $p=0,66$ ).

Интересен тот факт, что среди больных, принимавших аспирин амбулаторно в сравнении с больными, не принимавшими ранее аспирин, достоверно чаще регистрировались обострения ИБС в связи с нестабильной



стенокардией (35% vs.13%,  $p=0,005$ ), относительный риск 95% ДИ - 2,7 (1,3-5,6). Вероятно, это связано с наличием у данной категории больных «аспиринорезистентности» (по данным исследования PRISM PLUS терапия аспирином предупреждает только 25% неблагоприятных сердечно-сосудистых событий). «Аспиринорезистентность» - явление достаточно распространенное и встречается, по различным данным с частотой от 5% до 48% [3, 13, 30, 32]. Развитие «комбинированной конечной точки» и кровотечений не зависели от приема аспирина ранее.

В настоящем исследовании установлены диагностические уровни АДФ - агрегации тромбоцитов увеличивающие относительный риск развития «комбинированной конечной точки» (атеротромботических событий) у больных, перенесших ОКСБПСТ. Установлено, что при исходном уровне АДФ-агрегации тромбоцитов  $\geq 6$  Ом относительный риск развития «комбинированной конечной точки» увеличивается почти вдвое (ОР 1,9 95%ДИ 1,060-3,527,  $p(F)=0,04$ ). Также мы установили, что повышение АДФ-агрегации тромбоцитов в динамике увеличивало частоту развития «комбинированной конечной точки» более чем в 2 раза (2,4 (1,17 – 4,98),  $p=0,01$ ), а понижение - уменьшало относительный риск развития «комбинированной конечной точки» в 0,4 раза (0,4 (0,19 – 0,87),  $p=0,02$ ). Кровотечения зарегистрированы у 13 (из них 2-больших) обследованных. Несмотря на то, что между группами с ВОРТ и НОРТ не установлено достоверных различий по частоте развития кровотечений (3,3% vs. 13,8%,  $p=0,1$ ), средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов у больных, перенесших кровотечения, был ниже, чем у больных без случаев кровотечения (0,2 (0,1-0,7) vs. 2,4 (1,8-3,1) Ом,  $p=0,004$ ). Были установлены диагностические уровни АДФ-агрегации тромбоцитов (определяемые в динамике) увеличивающие относительный риск развития кровотечений, так при уровне АТ от 0 до 1 Ом восьмикратно увеличивался риск развития кровотечений в период ближайшего года наблюдения (ОР 8,05 (1,1-59,9),  $p=0,01$ ). В настоящем исследовании не установлено достоверного влияния пола, функции почек (стадия ХБП), и наличие желудочно-кишечных заболеваний на риск развития больших и малых

кровотечений у больных, перенесших ОКСБПСТ и принимающих ДАТТ, возможно, для решения этих задач необходимо проведение более масштабного исследования.

Анализируя исходы среди больных, принимавших клопидогрел или тикагрелор, не установлено достоверной разницы по развитию «комбинированной конечной точки» и кровотечений между принимаемыми блокаторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов ( $p=0,5$ ;  $p=0,1$ ). Установлено, что частота обострения ИБС в виде нестабильной стенокардии была больше у пациентов, принимавших клопидогрел, чем тикагрелор (27,4% vs. 9,1%,  $p=0,02$ ). Вероятно, данный факт связан с наличием у некоторых пациентов генетической резистентности к клопидогрелу. Доказано, что носительство аллеля CYP2C19\*2 связано с уменьшением антиагрегантной активности клопидогрела. По данным различных авторов резистентность к клопидогрелу встречается от 5% до 45% [165].

В результате сравнительного анализа сердечно-сосудистых исходов в период многомесячного наблюдения (10-22 месяцев) в обследованных группах установлено, что в группе с исходной ВОРТ преобладали пациенты, достигшие «комбинированной конечной точки» (40% vs. 20,7%,  $p=0,04$ ), пациенты, которым потребовалась госпитализация (80% vs. 48,3%,  $p=0,003$ ), в том числе экстренная в связи с обострением ИБС (50% vs. 30%,  $p=0,05$ ), и умершие пациенты (6,6% vs. 0%,  $p=0,01$ ). Не установлено достоверных различий в доле пациентов, достигших кровотечений (3,3% vs. 13,8%,  $p=0,1$ ). Таким образом, пациенты с исходно ВОРТ имели более неблагоприятный прогноз по развитию ишемических событий, чем пациенты с НОРТ. Полученные данные воспроизводят результаты ранее проведенных исследований, указывающих, что недостаточное подавление повышенной активности тромбоцитов после перенесенного ОКС может привести к повторному сердечно-сосудистому событию [85,141,158].

Достоверно чаще события развивались у пациентов с ВОРТ в первые 3 месяца наблюдения (23,3% vs. 5,7%,  $p=0,007$ ) и в первом полугодии (33,3 % и 14,9%,  $p=0,03$ ).



Несомненно, изолированное определение ФАТ не дает однозначного прогноза у больных, перенесших ОКСБПСТ. Различные факторы, влияющие на прогноз, способны взаимодействовать, усиливая, либо ослабляя, действия друг друга. На заключительном этапе настоящей работы проанализировано совместное влияние клинико-anamnestических, лабораторных (включая исходный уровень ФАТ) и инструментальных показателей на относительный риск развития «комбинированной конечной точки» в период длительного наблюдения. Установлено, что на развитие «комбинированной конечной точки» (атеротромботических событий) у больных, перенесших ОКСБПСТ и ЧКВ со стентированием коронарных артерий, наибольшее влияние оказывало сочетание таких факторов, как: исходный уровень АДФ-агрегации тромбоцитов  $> 6$  Ом, погрешность в приеме ДАТТ, гиперхолестеринемия (высокий уровень ЛПНП), дилатационные изменения полости левого желудочка и ОААНК.

Таким образом, результаты настоящего исследования дают основания считать ВОРТ (более 6 Ом) у больных ОКСБПСТ фактором, отягощающим течение ОКС, способствующего создавать неблагоприятный фон, ухудшающий результаты проводимого лечения за счет более частого и раннего наступления (до 3-х месяцев) ишемических осложнений. Определение ФАТ в динамике может помочь практикующему врачу выделить категорию больных с риском развития больших и малых кровотечений.

## ВЫВОДЫ

1. После двойной антитромбоцитарной терапии в нагрузочных дозах около 25% больных ОКСБПСТ в течение первых суток сохраняют высокий уровень остаточной реактивности тромбоцитов. Высокая остаточная реактивность тромбоцитов ассоциирована с тяжестью клинических проявлений ОКС, риском основных сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE.
2. Сохранение высокой остаточной реактивности тромбоцитов после нагрузочных доз аспирина и P2Y<sub>12</sub>-блокаторов позволяет выделить среди больных ОКСБПСТ лиц с высоким риском ишемических событий на протяжении последующих 10-22-х (в среднем 16-и) месяцев. При этом кумулятивная частота случаев сердечно-сосудистой смерти либо повторных госпитализаций в связи с ОКС, либо ишемического инсульта среди больных с высокой остаточной реактивностью существенно выше по отношению к лицам с низкой остаточной реактивностью тромбоцитов.
3. Различия в частоте основных сердечно-сосудистых осложнений между больными ОКС с высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов являются наиболее существенными в первые 3-6 месяцев от развития ОКС.
4. У больных ОКСБПСТ после стентирования коронарных артерий высокая остаточная реактивность тромбоцитов имеет сопоставимое значение с «традиционными» факторами сердечно-сосудистого риска – низкой приверженностью к ДАТТ, степенью гиперхолестеринемии, дилатацией левых отделов сердца, сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей для развития последующих кардиоваскулярных осложнений.
5. В процессе длительного наблюдения установлено, что тикагрелор в отличие от клопидогрела обладает более выраженным действием на снижение агрегации тромбоцитов от исходного уровня.
6. У больных, перенесших кровотечения, средний уровень АДФ-агрегации тромбоцитов достоверно ниже, чем у больных без случаев кровотечения.

Уровень АДФ-агрегации тромбоцитов, определяемый в динамике, в диапазоне 0-1 Ом сопряжен с восьмикратным увеличением риска развития больших и малых кровотечений в период длительного наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тестирование функциональной активности тромбоцитов путем определения агрегации в цельной крови на аппарате Chronolog (модель 590) у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, может быть рекомендовано для практического применения в качестве дополнительного метода по определению риска ишемических и геморрагических событий.
2. Использование данного метода позволяет сформировать категорию больных с высоким риском ишемических осложнений (при уровне АДФ-агрегации тромбоцитов более 6 Ом) как в госпитальном периоде, так и в первом полугодии наблюдения для выбора тактики ведения пациента и тщательной реабилитации.
3. Рекомендуется использовать определение функциональной активности тромбоцитов в динамике у больных, перенесших ОКС без подъемов сегмента ST для выделения пациентов высокого геморрагического риска (при уровне АДФ-агрегации тромбоцитов 0-1 Ом) для более интенсивного наблюдения и возможной коррекции антиагрегантной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	-	артериальная гипертония
АД	-	артериальное давление
АКШ	-	аортокоронарное шунтирование
АПФ	-	ангиотензинпревращающий фермент
АСК	-	ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	-	активированное частичное тромбопластиновое время
ВВС	-	впервые возникшая стенокардия
ВТК1	-	ветвь тупого края 1
ВТК2	-	ветвь тупого края 2
ДАТТ	-	двойная антитромбоцитарная терапия
ЖКК	-	желудочно-кишечное кровотечение
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИМ	-	инфаркт миокарда
ИМБПСТ	-	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМПСТ	-	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИАПФ	-	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИМТ	-	индекс массы тела
КА	-	коронарная артерия
КАГ	-	коронарная ангиография
КДО	-	конечный диастолический объем
КК	-	Креатинкиназа
КСО	-	конечный систолический объем
ЛЖ	-	левый желудочек
ЛКА	-	левая коронарная артерия
МВ-КК	-	МВ-фракция креатинкиназы
НМГ	-	низкомолекулярные гепарины
НС	-	нестабильная стенокардия
НФГ	-	нефракционированный гепарин

ОА	-	огибающая артерия
ОКС	-	острый коронарный синдром
ОКСБПST	-	острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST
ОКСПST	-	острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST
ПБЛНПГ	-	полная блокада левой ножки пучка Гиса
ПКА	-	правая коронарная артерия
ПМЖВ	-	передняя межжелудочковая ветвь
ПНА	-	передняя нисходящая артерия
САД	-	систолическое артериальное давление
СД	-	сахарный диабет
СН	-	сердечная недостаточность
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТБКА	-	транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика
ТнТ	-	тропонин Т
ФАТ		функциональная активность тромбоцитов
ФВ	-	фракция выброса
ФВЛЖ	-	фракция выброса левого желудочка
ХБП	-	хроническая болезнь почек
ЧКВ	-	чрескожные коронарные вмешательства
ЧСС	-	частота сердечных сокращений
ЭКГ	-	Электрокардиография
ЭХОКГ	-	Эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аверков, О.В. Алгоритм применения антитромбоцитарных средств при острых коронарных синдромах / О.В. Аверков // Фарматека. - 2007. - № 5. - С. 66-74.
2. Аверков, О.В. Клопидогрель: новые стандарты антитромбоцитарной терапии при внутрикоронарных вмешательствах и возможные перспективы использования / О.В. Аверков // Фарматека. - 2003. - № 3. - С. 36-41.
3. Айтдинова, Д.Х. Роль антитромбоцитарной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Д.Х. Айтдинова, А.Е.Удовиченко, В.А. Сулимов // Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. - 2007.- № 2. - С. 36–41.
4. Берштейн, Л.Л. Стандарты и перспективы антитромботической терапии при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST / Л.Л. Берштейн, С.А. Сайганов, Ю.Н. Гришкин // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2011. – 10, № 5 (61). – С. 255-262.
5. Бокарев, И.Н. Атеротромбоз, артериальная гипертензия / И.Н. Бокарев // Атеротромбоз. М.: 2001.- С. 70-73.
6. Васина, Л. В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме: автореф. дис.док. мед. наук: 14.00.16 / Л.В. Васильевна // Санкт-Петербург. - 2008. - С. 25.
7. Верткин, А.Л. Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / А.Л. Верткин, Д.Б. Сапрыгин, В.А Мошина // Лечащий врач. - 2006. №6.- С.60-63.
8. Гарькина, С.В. Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии / С.В. Гарькина, Д.В. Дупляков, Т.В. Павлова // Эффективная фармакотерапия. - 2012.- № 1. - С. 24–27.
9. Головченко Ю.И., Терещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium Medicum Ukraina. 2008; 11: 38–40].

10. Грацианский, Н.А. Антитромбоцитарная терапия при коронарной болезни сердца. Некоторые проблемы и достижения / Н.А Грацианский // Атеротромбоз. – 2010.- №1 (4).- С.2.
11. Довгалецкий, П. Я. Острый коронарный синдром – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения. Что мы знаем и что надо делать? / П.Я. Довгалецкий // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2002. - Т.1. №1. – С.13 - 15.
12. Кардиология. Национальное руководство 2-издание / Под ред. Шляхто Е.В., М.: ГЭОТАР-Медиа.- 2015.- С.432.
13. Карпов, А.Ю. Как вести больного после чрекожного коронарного вмешательства / А.Ю. Карпов, В.В. Буза // Русский медицинский журнал. - 2011. - № 26. - С. 1604–1607.
14. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления/ О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. - 2007. - №8/9. - С. 30 - 36.
15. Кухарчук, В.В. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Биохимические и иммунологические аспекты / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко, Э.Ю. Нуралиев, Р.М. Шахнович, Е.Б. Яровая // Кардиологический вестник. - 2007. - Т. 2. - №2. - С. 48 - 55.
16. Мазуров, А.В. Антагонисты гликопротеинов IIb— IIIa при остром коронарном синдроме / А.В. Мазуров // Акт. вопросы бол. сердца и сосудов. — 2008. — № 4. — С. 24 — 30.
17. Марцевич, С.Ю. Эффективность, безопасность и приверженность антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском тромботических осложнений / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко, М.Л. Гинзбург // [Электронный ресурс]: <http://cardiodrug.ru/media/file/binary/2013/8/5/201123960374/effektivnost-bezopasnost-i-priverzhennost-anti.pdf?srv=app1>.
18. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения в



России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2003. - № 1 (3). - С. 5 – 7.

19. Остроумова, О.Д. Возможности применения кардиомагнитографии у пациентов с сахарным диабетом / О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. - 2004. - № 12 (5). - С. 350–354.

20. Отчет Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации за период с января по декабрь 2014 года [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.gks.ru/free doc/2014/demo/t3 3xls](http://www.gks.ru/free_doc/2014/demo/t3_3.xls).

21. Перепеч, Н.Б. Современные подходы к диагностике и лечению острых коронарных синдромов/ Н.Б. Перепеч // Вестник аритмологии. - 2001.- №21.- С. 84-88.

22. Петрищев Н. Н., Содержание растворимых маркеров апоптоза и циркулирующих аннексин связанных апоптических клеток в крови больных острым коронарным синдромом. / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, А. В. Луговая//Вестник С.-Петербургского университета.- 2008.- №11(1).-С.14-23.

23. Российский статистический ежегодник 2015 Федеральной службы государственной статистики / Заболеваемость населения по основным классам болезней. - С.227.

24. Руда, М.Я. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы / М.Я. Руда, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский и др. // Российские рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов.- Кардиоваск. тер. профил.- 2007. -Т.6. - №8. Прил. 1.

25. Столяр, М.А. Диагностическое значение определения агрегационной активности тромбоцитов методом импедансометрии / М.А. Столяр, И.А. Ольховский // Сибирский Федеральный Университет, Красноярский филиал ФГБУ ГНЦ Минздравсоцразвития России, КНЦ СО РАН, С.5. [http://bio.sfukras.ru/files/1977\\_Stolyar\\_M.A.\\_Statya\\_v\\_BLS.pdf](http://bio.sfukras.ru/files/1977_Stolyar_M.A._Statya_v_BLS.pdf).

26. Сыров, А.В. Оптимизация антикоагулянтной терапии у больных ОКС без подъема сегмента ST на основании фармакоэкономического анализа / А.В.

Сыров, С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Русский медицинский журнал.- 2010.- Том 18. №10.- С. 617-621.

27. Физиология человека: в 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ./Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса, 3-е изд. - М.: Мир.- 2005.- С. 314.

28. Фролова, Н.С. Прогностическое значение, механизмы развития и возможные способы преодоления резистентности к антиагрегантным препаратам (аспирин и клопидогрел) у больных с острым коронарным синдромом: / Н.С. Фролова // дис. канд. мед. наук: 14.01.05 Москва. - 2010. – С. 133.

29. Честнов, О.П. Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире 2014 / О.П. Честнов, Sh. Mendis и др. // Доклад Всемирной организации здравоохранения (доступно на [www.who.int](http://www.who.int)).-2014. - С.9.

30. Шалаев, С.В. Антитромбоцитарные средства в лечение острых коронарных синдромов / С.В. Шалаев // Фарматека. - 2003. - № 312. - С. 94–97.

31. Шилов, А.М. Ацетилсалициловая кислота – антиагрегант для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / А.М. Шилов // Трудный пациент. - 2013.- № 11 (4). - С. 3–8.

32. Шилов, А.М. Двухкомпонентная (АСК + клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена / А.М. Шилов // Русский медицинский журнал. - 2012.-№ 20. - С. 1070–1075.

33. Alexopoulos, D. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study / D. Alexopoulos, A. Galati, I. Xanthopoulou, E. Mavronasiou, G. Kassimis, et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. - Vol. 17. - P. 193—199.

34. Ambrose, J.A. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina / J.A. Ambrose, S.L. Winters, R.R. Arora et al. // J. AM. Coll. Cardiol.- 1986.-Vol. 7.- P. 472–478.

35. Ambrose, J.A. Thrombosis in ischemic heart disease / J.A. Ambrose, M. Weinrauch // Arch Intern Med.- 1996.- Vol.156.-P. 1382-1394.

36. Ang, L. Elevated plasma fibrinogen and diabetes mellitus are associated with lower inhibition of platelet reactivity with Clopidogrel / L. Ang, V. Palakodeti, A. Khalid et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1052-1059.
37. Aradi, D. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis / D. Aradi, A. Komócsi, M.J. Price, et. al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. - Vol. 167(5). - P. 2140-2148.
38. Aradi, D. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention / D. Aradi, R.F. Storey, A. Komocsi et al. on behalf of the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*- 2013.- P.2-10.
39. Aradi, D. Optimizing P2Y<sub>12</sub> Receptor Inhibition in Patients With Acute Coronary Syndrome on the Basis of Platelet Function Testing Impact of Prasugrel and High-Dose Clopidogrel / D. Aradi, A. Tornyos, T. Pintér et al. // *JACC.* – 2014. Vol. 63. – P. 1061-1070.
40. Bakris, G.L. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial /G.L. Bakris, P.A. Serafidis, M.R. Weir// *Lancet* 2010;375: 1173-1181.
41. Barilli, A. In human endothelial cells rapamycin causes mTORC2 inhibition and impairs cell viability and function / A. Barilli, R. Visigalli, R. Sala et al. // *Cardiovasc.*-2008. -Vol. 78 (3). -P. 563-571.
42. Beinart, S. Short and Long. Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy with Clopidogrel following Percutaneous Coronary Intervention: Results from CREDO / S. Beinart, P. Kolm, E. Veledar et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (Suppl. 4; 17): iv-775 (abstract) 3495.
43. Berger, J.S. Smoking, clopidogrel, and mortality in patients with established cardiovascular disease / J.S. Berger, D.L. Bhatt, S.R. Steinhubl // *Circulation.* - 2009. - Vol. 120, № 23. - P. 2337 – 2344].

44. Berger, P.B. The Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Wars / P.B. Berger // J. Am. Coll. Cardiol. -2010. - Vol. 56. - P. 476 - 478.
45. Bertrand, M.E. Management of acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Recommendations of the Task Force of European Society of Cardiology / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A. Fox et al. // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1406-1432.
46. Bhatt, D.L. Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance Executive Committee. Clopidogrel added to aspirin versus aspirin alone in secondary prevention and high-risk primary prevention: rationale and design of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial / D.L. Bhatt, E.J. Topol // Am. Heart J. - 2004. - Vol. 148. - P.263–268.
47. Birkhead, J.S. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP) / J.S. Birkhead, L. Walker, M. Pearson et al. // Heart.- 2004.- 90: 1004–1009.
48. Bonaca, M.P. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, E. Braunwald // New England Journal of Medicine. - 2015. – Vol. 372(19). - P. 1791-1800.
49. Bonz, A.W. Effect of additional temporary glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on troponin release in elective percutaneous coronary interventions after pretreatment with aspirin and clopidogrel (TOPSTAR trial) / A.W. Bonz, B. Lengenfelder, J. Strotmann et al. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2002. - Vol. 40 (4). - P. 662 - 668.
50. Braunwald, E. Unstable Angina: Diagnosis and Management / E. Braunwald, D.B. Mark, R.H. Jones et al. // AHCPR.- Publication No. 94-0602.- P. 1-154.
51. Braunwald, E. Diagnosing and managing unstable angina / E. Braunwald, R.H. Jones, D.B. Mark et al // Circulation.- 1994.- Vol. 90. - P. 613.

52. Braunwald, E. Guidelines for the management of patients with unstable angina: A report of the American College of Cardiology / E. Braunwald, E.M. Antman, J.W. Beasley et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 970-1062.
53. Breet, N.J. Comparison of Platelet Function Tests in Predicting Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stent Implantation / N.J. Breet, J.W. van Werkum, H.J. Bouman et al. // *JAMA.*- 2010.- 303. – P. 754-762.
54. Cairns, J.A. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina: results of Canadian Multicentre Trial / J.A. Cairns, M. Gent, J. Singer. // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 313. – P. 1369.
55. Cannon, C.P. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction / C.P. Cannon, E. Braunwald, L. Zipes, P. Libby, R. Bonow (eds.) // *Heart disease.* Saunders company. – 2005.- P.1243–1279.
56. Cannon, Ch. for the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study / Ch. Cannon, R. Harrington, S. James, et al // *Lancet.* - 2010. – Vol. 375. – P. 283–293.
57. Caramori, P. Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting / P. Caramori, V. Lima, P. Seidelin et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -1999. -Vol. 34 (6).-P. 1675-1679.
58. Cattaneo, M. Laboratory detection of ‘aspirin resistance’: what test should we use (if any)? / M. Cattaneo // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1673–1675.
59. Cayla, G. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial / G. Cayla, T. Cuisset, J. Silvain, et al. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. - P. 2015—2022.
60. Chen, Z. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial / Z. Chen, L. Jiang, Y. Chen // *Lancet.* - 2005. - Vol. 366. - P. 1607 – 1621.

61. Chesebro, J.H. Thrombosis in unstable unstable angina / J.H Chesebro, V. Fuster // *N. Engl. J. Med.*- 1992.- Vol. 327. – P.192-194.
62. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. P. 494-502.
63. Collet, J.P. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting (ARCTIC - Double Randomization of a Monitoring Adjusted Antiplatelet Treatment Versus a Common Antiplatelet Treatment for DES Implantation, and a Interruption Versus Continuation of Double Antiplatelet Therapy, One Year After Stenting) / J.P. Collet, T. Cuisset, G. Range, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367(22). – P. 2100-2109.
64. Color Atlas of Physiology 5th edition, completely revised and expanded / Despopoulos A., S. Silbernagl // Thieme. Stuttgart - New York. - 2003.
65. Davies M.J. A macro and micro view of coronary view of coronary vascular insult in ischemic heart disease / M.J. Davies // *Circulation.*- 1990. - Vol. 82.- P. 38–46.
66. Davies, M.J. Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischaemic death / M.J. Davies, J.M. Bland, J.R. Hangartner et al. // *Eur. Heart J.*- 1989.- Vol. 10.- P. 203–208.
67. De Jong, M.J. New adjunctive therapy for ischemic syndromes / M.J. De Jong, S.L. Wright // *Crit. Care Nurs Clin. North. Am.* -1999. -Vol. 11(3). - P. 355- 371.
68. Desta, Z. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism / Z. Desta, X. Zhao, J.G. Shin, D.A. Flockhart // *Clin. Pharmacokinet.* - 2002. - Vol. 41(12). – P. 913-958.
69. Diener, H.C. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H.C. Diener // *J. Neurol. Sci.*- 1996. – Vol. 143(1-2). – P. 1-13.

70. Dresse, A. Pharmacokinetics of oral dipyridamole (persantine) and its effect on platelet adenosine uptake in man / A. Dresse, C. Chevolet, D. Delapierre et al. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1982. – Vol. 23. – P. 229-234.
71. Elsenberg, E.H. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on 'high on-treatment platelet reactivity' as measured with different platelet function tests / E.H. Elsenberg, J.W. Werkum, R.M. de Wal et al. // *Thromb Haemost.* – 2009. - Vol. 102. - P. 719 - 727.
72. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled trial // *Lancet.* - 2000. — Vol. 356 (9247). — P. 2037 — 2044.
73. Falk, E. Coronary Plaque Disruption / E. Falk, V. Fuster // *Circulation.* – 1995.- Vol. 92.- P.657-671.
74. Falk, E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi / E. Falk // *Br. Heart J.* – 1983.- Vol. 50.- P.127-134.
75. Ferraris, V.A. Update to The Society of Thoracic Surgeons 2012 Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations / V.A. Ferraris, S.P. Saha, J.H. Oestreich et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94. – P. 1761-1781.
76. Flugelman, M. Smooth muscle cell abundance and fibroblast growth factors in coronary lesions of patients with nonfatal unstable angina. A clue to the mechanism of transformation from the stable to the unstable clinical state / M. Flugelman, R. Virmani, R. Correa et al. // *Circulation.*- 1993.- Vol. 88.- P. 2493–2500.
77. Forrester, J. A perspective of coronary disease seen through the arteries of living man / J. Forrester, F. Litvack, W. Grundfest, A. Hickey // *Circulation.*- 1987.- Vol.75.-P. 505–513.
78. Fox, K.A. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A. Fox, O.H. Dabbous, R.J. Goldberg // *Br. Med. J.*- 2006.- P. 1091-1094.



79. Frelinger, A.L. Clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics vary widely despite exclusion or control of polymorphisms (CYP2C19, ABCB1, PON1), noncompliance, diet, smoking, co-medications (including proton pump inhibitors), and pre-existent variability in platelet function / A.L. Frelinger, D.L. Bhatt, R.D. Lee et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61(8). – P. 872-879.
80. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology / V. Fuster // *Circulation.* - 1994.- Vol. 90.- P. 2126–2146.
81. Fuster, V. Guided Antithrombotic Therapy: Current Status and Future Research Direction. Report on National Heart, Lung and Blood Institute Working Group / V. Fuster // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126. – P. 1645-1662.
82. Fuster, V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes / V. Fuster, L. Badimon, J. Badimon, J. Chesebro // *N. Engl. J. Med.* - 1992.- Vol. 326.- P. 242–250.
83. Garabedian, T. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance / T. Garabedian, S. Alam // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2013. – Vol. 3(1). – P. 23-37.
84. Gent, M. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) / M. Gent, D. Beaumont, J. Blanchard, M.G. Bousser, J. Coffman et al. // *Lancet.* - 1996. - Vol. 348 (9038). - P. 1329 – 1339.
85. Giorgi, M.A. Nonresponders to clopidogrel: pharmacokinetics and interactions involved / M.A. Giorgi, G. Di Girolamo, C.D. González // *Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11(14). – P. 2391-2403.
86. Gomez, Y. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand / Y. Gomez, E. Adams, J. Hoogmartens // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2004. – Vol. 34(2). – P. 341-348.
87. Gotoh, K. The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks / K. Gotoh, T. Minamino, O. Katoh et al. // *Circulation.* - 1988.- Vol. 77.- P. 526–534.



88. Granger, D. Modulation of the Inflammatory Response in Cardiovascular Disease / D. Granger, T. Vowinkel, T. Petnehazy // *Hypertension*. - 2004. -Vol. 43 (5). - P. 924-931.
89. Grosdidier, C. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications / C. Grosdidier, J. Quilici, M. Loosveld, et al. // *Am J Cardiol*. – 2013. – Vol. 111(7). – P. 985-990.
90. Gurbel, P. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study / P. Gurbel, K. Bliden, K. Butler et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. - P. 2577-2585.
91. Gurbel, P. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and the effect of switching therapies: The RESPOND study / P. Gurbel, K. Bliden, K. Butler, et al. // *Circulation*. - 2010. – Vol. 121. – P. 1188–1199.
92. Gurbel, P.A. Platelet Function During Extended Prasugrel and Clopidogrel Therapy for Patients With ACS Treated Without Revascularization. The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy / P.A. Gurbel, D. Erlinge, E.M. Ohman et al. // *JAMA*.- 2012.- 308.- P. 1785-1794.
93. Hamm, C.W. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / C.W. Hamm, J.P. Bassand et al. // *Guidelines ESCCfP. ESC Eur. Heart J.*- 2011.- 32(23).- P.2999–3054.
94. Harmsze, A.M. The influence of CYP2C19\*2 and \*17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A.M. Harmsze, J.W. van Werkum, C.M. Hackeng et al // *Pharmacogenet Genomics*. - 2012. – Vol. 22. - P. 169-175.

95. Hart, R.G. Meta-analysis antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // *Ann. Inter. Med.* - 2007.- Vol. 146 (12). - P.857–867.
96. Hasday, J.D. Dipyridamole stimulates urokinase production and suppresses procoagulant activity of rabbit alveolar macrophages: a possible mechanism of antithrombotic action / J.D. Hasday, R.G. Sitrin // *Blood.* – 1987. – Vol. 69. – P. 660-667.
97. Heistad, D.D. Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow / D.D. Heistad, M.L. Marcus, J.K. Gourley, D.W. Busija // *Am. J. Physiol.* – 1981. – Vol. 240. – P. 775 - 780.
98. Hulot, J. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects / J. Hulot, A. Bura, E. Villard et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 108. - P. 2244-2247.
99. ISIS – 2 (Second international Study of Infarct survival). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS -2 // *Lancet.* – 1988. - № 2. – P. 349 - 360.
100. Jauch, E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams et al. // *American Stroke Association. Stroke.* - 2013. – Vol. 44. – P. 870-947.
101. Keeley, E.C. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised / E.C. Keeley J.A. Boura, C.L. Grines // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 13 - 20.
102. Kei, A.A. Antiplatelet Drugs: What comes next / A.A. Kei, M. Florentin et al. // *Clin. Applied Thrombosis. Hemostasis.* - 2011. – Vol. 17(1). - P.9–26.
103. Kernan, W.N. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H.R. Black et al. // *American Stroke Association. Stroke.* – 2014. – Vol. 45. – P. 2160-2236.

104. Kirtane, A.J. Impact of point-of-care platelet function testing among patients with and without acute coronary syndromes undergoing PCI with drug-eluting stents: an ADAPT-DES substudy / A.J. Kirtane, M. Rinaldi, H. Parise et al. // *JACC.*-2012.- 59. E291.
105. Kristensen, S.D. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management / S.D. Kristensen // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35(35). – P. 2383-2431.
106. Lee CW, Kang S-J, Park D-W, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 1936-1942.
107. Levine, G.N. Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation / G.N. Levine. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 2011.- Vol.58.- P.e44–122.
108. Lindahl, B. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease / B. Lindahl, P.Venge, L.Walentin // *Circulation.*- 1996.- P. 1651-1657.
109. Li-Wan-Po, A. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19\*17 / A. Li-Wan-Po, T. Girard, P. Farndon et al // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 69(3). - P. 222-230.
110. Lordkipanidze, M. A comparison of six major platelet function tests to determine the prevalence of aspirin resistance in patients with stable coronary artery disease / M. Lordkipanidze, C. Pharand, E. Schampaert, J. Turgeon, D. Palisaitis, J. Diodati // *Eur Heart J.* - 2007. – Vol. 28. - P. 1702–1708.
111. Manucci, P.M. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage. / P.M. Manucci // *Atherosclerosis. Thromb. Vasc. Biol.* – 1998. - Vol. 18. - P. 1359-1362.
112. Maseri, A. Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of preinfarction angina / Maseri A., A. Abbate, G. Baroldi et al. // *N. Engl. J. Med.* -1978.-Vol. 299.- P. 1271-1277.

113. Mega, J. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J. Mega, T. Simon, J. Collet et al. // *JAMA*. - 2010. – Vol. 304(16). - P. 1821-1830.
114. Mega, J.L. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes / J.L. Mega, S.L. Close, S.D. Wiviott et al. // *Circulation*. - 2009. – Vol. 119. – P. 2553—2560.
115. Mehta, S. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI CURE study / S. Mehta, S. Yusuf, R. Peters et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 527-33.
116. Mehta, S.R. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7-Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events–Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes ): a randomized factorial trial / S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376 (9748). – P. 1233 -1243.
117. Montalescot, G. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.
118. Montalescot, G. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ G. Montalescot G. et al. // ACC definition (the OPERA registry).- *Eur. Heart J*.-2007.-28 (12).-P. 1409-1417.
119. Montalescot, G. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, F. Andreotti, et. al. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J*.-2013.-P.16–26.
120. National guidelines for cardiovascular prevention // *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. – 2011. – Vol. 10 (6) suppl 2. - P. 1-64.

121. Patrono, C. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis / C. Patrono, F. Andreotti, H. Arnesen, L. Badimon, C. Baigent, J. Collet, R. De Caterina, D. Gulba, K. Huber, S. Husted, S. Kristensen, J. Morais, F. Neumann, L. Rasmussen, A. Siegbahn, P. Steg, R. Storey, F. Van de Werf, F. Verheugt // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32. - P. 2922–2932.

122. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner et al. // *Eur. Heart J.*- 2012.-33(13).- P.1635-1701.

123. Perk, J. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke et al. // *Eur. Heart J.* - 2012. – Vol. 33. - P. 1635-701.

124. Peto, R. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British mail doctors / R. Peto et al. // *BMJ.* – 1988. – Vol. 926. – P. 313 - 316.

125. Pettersen, A. High On-Aspirin Platelet Reactivity and Clinical Outcome in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Results From ASCET (Aspirin Nonresponsiveness and Clopidogrel Endpoint Trial) / A. Pettersen, I. Seljeflot, M. Abdelnoor, H. Arnesen // *J. Am. Heart Assoc.* - 2012; 1(3).- abstract: e 000703.

126. Price, M.J. Standard vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial (Gauging Responsiveness With A VerifyNow Assay-Impact On Thrombosis And Safety) / M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein, et al. // *JAMA.*- 2011. – Vol. 305(11). – P. 1097 - 1105.

127. Quinn, M. Ticlopidine and clopidogrel / M. Quinn, D. Fitzgerald // *Circulation.* -1999. -Vol. 100 (15). - P. 1667-1672.

128. Rangé, G. Thrombotic and bleeding events after coronary stenting according to clopidogrel and aspirin platelet reactivity: VerifyNow French Registry (VERIFRENCHY) / G. Rangé, K. Yayehd, L. Belle, et al // *Arch. Cardiovasc. Dis.* - 2014. – Vol. 107(4). – P. 225-235.

129. Reny, J.L. Antiplatelet Drug Response Status Does Not Predict Recurrent Ischemic Events in Stable Cardiovascular Patients. Results of the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events Study / J.L. Reny, P. Berdague, A. Poncet et al. for the Antiplatelet Drug Resistances and Ischemic Events (ADRIE) Study Group. *Circulation // JAMA.* - 2012.- 125.- P. 3201-3210.

130. Roe, M.T. Prasugrel versus Clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization /M.T.Roe,P.W.Armstrong, K.A. Fox et al. // *N Engl J Med.*- 2012.- 4.-367(14). P.1297-1309.

131. Roffi, M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / M. Roffi, C. Patrono et al. // *Eur. Heart J.* - September 11.- 2015.- P.7.

132. Roffi, M. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation/ M.Roffi, C. Patrono, J.-Ph. Collet et al. // *Eur. Heart J.* - September 11.- 2015.- P.

133. Roffi, M. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology / M. Roffi, C. Patrono, J-Ph. Collet, Ch. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti // *Eur. Heart J.*-2016.-Vol.37.-P.2999–3054.

134. Roffi, M. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation/ // *Eur. Heart J.*-2016.-37 (3).-P.267-315.

135. Sabatine, M.S. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST – segment elevation / M.S. Sabatine, C.P. Cannon, E. Braunwald et al., the CLARITY – TIMI - 28 Investigators (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) // *N. Eng. J.Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1179 – 1189.

136. Safety and Tolerability of E5555 and Its Effects on Markers of Intravascular Inflammation in Subjects With Acute Coronary Syndrome. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00548587?term=E5555&rank=3>.

137. Savi, P. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregating activity of the thienopyridine clopidogrel / P. Savi, J.M. Herbert, A.M. Pflieger et al. // *Biochem. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 44(3). - P. 527-532.
138. Serebruany, V. The PLATO trial: do you believe in magic? / V. Serebruany, D. Atar // *European Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – P. 764–767.
139. Sherman, C.N. Coronary angiography in patient with unstable angina pectoris / C.N. Sherman et al. // *N. Engl. J. Med.* 1986.- Vol. 315.- P. 913-919.
140. Sibbing, D. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement / D. Sibbing, S. Schulz, S. Braun, et al. // *J. Thromb. Haemost.* - 2010. – Vol. 8(2). – P.250-256.
141. Sibbing, D. High platelet reactivity and clinical outcome – Fact and fiction / D. Sibbing, R.A. Byrne, I. Bernlochner, A. Kastrati // *Thromb. Haemost.*- 2011.- 106.- P. 191-202.
142. Sibbing, D. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window / D. Sibbing, S.R. Steinhubl, S. Schulz, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 317-318.
143. Siller-Matula, J.M. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study / J.M. Siller-Matula, M. Francesconi, C. Dechant, et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 167(5). - P. 2018-2023.
144. Siller-Matula, J.M. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention / J.M. Siller-Matula, C. Gruber, M. Francesconi, et al. // *Clin. Sci. (Lond).* – 2015. – Vol. 128(2). – P. 121-130.
145. Spertus, J.A. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry / Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al. // *Circulation.*- 2006.- Vol. 113.-P. 2803-2809.



146. Steering Committee of the Physician' Health Study Research Group. Final report of the aspirin component of the ongoing Physician' Health Study // *N. Engl. J. of Medicine*. – 1989. - Vol. 321. – P. 129 – 135.
147. Stephan, D. Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Foundation / D. Stephan, M. Julius, J. Abrams et. al. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. - 2012.- Vol. 126.- P. e 354–e 471.
148. Stone, G. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES - Assessment of Dual AntiPlatelet Therapy With Drug Eluting Stents): a prospective multicentre registry study / G. Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz, M. Rinaldi, F. Neumann, D. Metzger, T. Henry, D. Cox, P. Duffy, E. Mazzaferri, P. Gurbel, K. Xu, H. Parise, A. Kirtane, B. Brodie, R. Mehran, T. Stuckey // *Lancet*. – 2013. - Vol. 382. - P. 614–623.
149. Tantry, U.S. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding / U.S. Tantry, L. Bonello, D. Aradi et al., for the Working Group on On-Treatment Platelet Reactivity // *JACC*.- 2013.- 62.-P. 2261-2273.
150. Tantry, U.S. What is the best measure of thrombotic risks—pretreatment platelet aggregation, clopidogrel responsiveness, or post-treatment platelet aggregation? / U.S. Tantry, K.P. Bliden, P.A. Gurbel // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2005. – Vol. 66. – P. 597-598.
151. Teichman, P. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardialinfarction and stroke in high-risk patients / P. Teichman // *BMJ*. - 2002. - Vol. 324. - P.71–86.
152. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*.- 2008.- Vol. 358.- P.2560-2572.



153. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty // *N. Engl. J. Med.* -1994. -Vol. 330 (14).-P. 956-961.
154. The Global Registry of Acute Coronary Events. Available at:<http://www.outcomes-umassmed.org>. Accessed by 06.12.2014.
155. The Medical Research Group Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial of low intense oral anticoagulants with warfarin and low-dose aspirin in primary prevention of ischemic heart disease in men at increased risk // *Lancet.* - 1998. - Vol. 351. - P. 233 – 241.
156. Thygesen, K. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis et al. // *Eur Heart J.* – 2012. - 33(18).- P. 2252- 2257.
157. Trenk, D. A Randomised Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI Study / D. Trenk, G.W. Stone, M. Gawaz, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. - P. 2159-2164.
158. Trenk, D. Randomised Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI Study / D. Trenk, G.W. Stone, M. Gawaz, et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 2159-2160.
159. Uchida, Y. Angioscopic observation of the coronary luminal changes induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty / Y. Uchida, K. Hasegawa, K. Kawamura, I. Shibuya // *Am. Heart J.* -1989. -Vol. 117 (4). -P. 769-776.
160. Valgimigli, M. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischaemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE trial / M. Valgimigli, G. Percoco, D. Barbieri et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - Vol . 44(1). - P. 14 - 19.

161. Voisin, S. Are P2Y<sub>12</sub> reaction unit (PRU) and inhibition index equivalent for the expression of P2Y<sub>12</sub> inhibition by the VerifyNow assay Role of haematocrit and haemoglobin levels / S. Voisin, V. Bongard, M. Tidjane et al. // *Thromb Haemost.* – 2011. – Vol. 106(2). – P. 227-229.
162. Von Beckerath, N. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE Trial / N. Von Beckerath, D. Taubert, G. Pogatsa-Murray et al. // *Circulation* . – 2005. – Vol. 112 (19). - P. 2946 - 2950.
163. Wallentin L. PLATO investigators (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes). Effect of *CYP2C19* and *ABCB1* single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial / L. Wallentin, S. James, R. F Storey et al. // *The Lancet.* – 2010. – Vol.376.-P.1320-1328.
164. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj et al // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. - P. 1045-1057.
165. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R. Becker, A. Budaj et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. - Vol. 361. - P. 1050—1052.
166. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R. Becker, A. Budaj, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. - P. 1045-1057.
167. Wallentin, L.C. Aspirin after episode of instable coronary artery disease: long – term effects on the risk of myocardial infarction, occurrence of severe ischemia and necessarily of revascularization / L.C. Wallentin // *J. of American College of Cardiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 1587 – 1593.
168. Wenger, N.K. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): Highlights for the Clinician / N.K. Wenger // *Clin. Cardiol.* – 2012. - Vol. 35(1). – P. 3-8.

169. Willerson, J. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potencial clinical implications / J. Willerson, P. Gobrao, J. Fidr et al. // *Circulation*.-1989.- Vol. 80.-P. 198–205.
170. Windecker, S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, et al // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(37). – P. 2541-2619.
171. Windecker, S. Guidelines on myocardial Revascularization 2014 ESC/EACTS / S.Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35(37). – P. 2541-2619.
172. Yasojima, K. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaque / K.Yasojima, C. Schwab, E. Geer, P. Geer // *Am. J. Pathol.* -2001. -Vol. 158 (3). - P. 1039-1051.
173. Yousuf, O. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease / O.Yousuf, D.L. Bhatt // *Nat.Rev. Cardiol.*- 2011.- Vol. 8.- P.547-559.
174. Yusuf, S. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation / S. Yusuf, K.A. Fox, G. Tognoni, S.R. Mehta et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - Vol. 345. - P. 494-502.