

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Научно-исследовательский институт кардиологии
им. А.Л. Мясникова

На правах рукописи

Гуськова Екатерина Владимировна

**ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ ДВОЙНОЙ
АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ
ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

14.01.05 - кардиология

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук
профессор Е.П. Панченко
доктор медицинских наук
профессор А.Н. Самко

Москва 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Двойная антитромбоцитарная терапия у больных стабильной ИБС, после проведения ЧКВ.....	13
1.2 Кровотечения у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ.....	16
1.3 Классификация кровотечений.....	17
1.4 Показатели, связанные с кровотечениями, у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, после планового ЧКВ.....	19
1.4.1 Клинические показатели.....	19
1.4.2 Функция почек.....	22
1.4.3 Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом..	25
1.5 Показатели свертывающей системы крови и атеротромбоз.....	31
1.6 Фармакогенетика клопидогрела и исходы больных ИБС, после ЧКВ.....	34
1.7 Взаимосвязь тромбозов и кровотечений у больных ИБС, после ЧКВ	37
1.8 Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС, после ЧКВ и опасность ее прерывания.....	38
Глава 2. Материал и методы исследования.....	46
2.1 Протокол исследования.....	46
2.1.1 Определения исходов, учитывающихся в работе.....	50
2.2 Клиническая характеристика больных.....	53
2.3 Коронароангиографическая характеристика больных.....	56
2.4 Медикаментозная терапия.....	58
2.5 Осложнения во время планового ЧКВ.....	60
2.6 Методы исследования.....	60
2.7 Статистический анализ.....	76
Глава 3. Результаты исследования.....	78
3.1 Характеристика исходов у больных стабильной ИБС, получающих	

двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ.....	78
3.2 Кровотечения у больных стабильной ИБС, получающих	
двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ.....	83
3.2.1 Поиск показателей, связанных с большими и клинически	
значимыми (BARC 2-5) кровотечениями.....	83
3.2.2 Поиск показателей, связанных с малыми (BARC 1) кровотечениями...	90
3.3 Показатели, ассоциированные с тромбозами у больных ИБС, после	
планового ЧКВ.....	100
3.4 Поиск показателей, связанных с прогноз определяющими негативными	
исходами у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную	
терапию после планового ЧКВ.....	107
Глава 4. Обсуждение	119
Выводы.....	138
Практические рекомендации.....	139
Список литературы.....	140

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДФ – аденозина дифосфат

АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину II

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЕОК – европейское общество кардиологов

ДИ – доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

и-АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИАП-1 - ингибитор активатора плазминогена 1 типа

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИИ - ишемический инсульт

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИПН – ингибиторы протонного насоса

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронароангиография

Ккр_{С&G} – клиренс креатинина по формуле Cockcroft-Gault

КШ – коронарное шунтирование

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

НД - недостоверно

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОКС – острый коронарный синдром

ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ОХ – общий холестерин

ПАП – комплекс плазмин- α_2 -антиплазмин

ПНА – передняя нисходящая артерия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКО – российское кардиологическое общество

СКФ_{MDRD}; Cr_e+CysC - скорость клубочковой фильтрации по уравнению MDRD; по уравнению, одновременно включающему креатинин и цистатин С

стЛКА – ствол левой коронарной артерии

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТАП – тканевой активатор плазминогена

ТАП-ИАП-1 – комплекс тканевого активатора плазминогена в сочетании с ингибитором активатора плазминогена 1 типа

ТГ - триглицериды

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Ч/лет - человек/лет

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

ЯБЖ – язвенная болезнь желудка

ЯБДПК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

ACT - Activated Coagulation Time - активированное время свертывания

ARC - Academic Research Consortium – консорциум по академическим исследованиям

BARC – Bleeding Academic Research Consortium - академическое сообщество по кровотечениям

CYP 450 – цитохром p 450

PRU - P2Y₁₂ reaction unit – единицы измерения реактивности тромбоцитов

NYHA – классификация сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации сердца

Vs – versus - против

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Болезни системы кровообращения занимают первое место в мире среди всех причин смерти. По данным федеральной службы государственной статистики (Росстат) в 2013 году в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерло 1001799 человек, что составило 53,5% среди всех причин смерти. При этом только от различных проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) в 2013 году умерло 529825 человек [1]. В последние годы в лечении больных стабильной ИБС неуклонно возрастает доля чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Чрескожные коронарные вмешательства уменьшают выраженность или устраняют симптомы стенокардии, улучшают качество жизни больных стабильной ИБС, однако в отношении прогноза жизнеугрожающих тромботических исходов, у данной категории больных, результаты не столь убедительны (исследования А.Л. Комарова и соавт., COURAGE, BARI2, мета-анализ S. Purisani и соавт.) [2-5].

Плановое ЧКВ представляет собой своеобразную модель острого коронарного синдрома (ОКС), так как неизбежно приводит к травматизации артерии и требует усиленной антитромботической терапии, которая в соответствии с современными представлениями должна состоять из аспирина и клопидогрела и продолжаться в течение года. Возможно, что появление стентов нового поколения позволит укоротить длительность двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), что отражено в рекомендациях 2014 года по реваскуляризации миокарда [6,7], но на момент планирования данной работы длительность приема ДАТТ составляла 12 месяцев [8]. Не смотря на появление стентов новых поколений и проводимую ДАТТ, частота тромботических исходов, включающих сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и ишемический инсульт (ИИ), у больных стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, по данным разных авторов составляет от 2,7 до 4,52% в год. В тоже время частота комбинированной конечной точки, включая все тромботические исходы и случаи

реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна, составляет 7,3/100 человек/лет [5, 9, 10].

Существенной проблемой длительной ДАТТ являются кровотечения, которые могут быть малыми, надоедливymi кровотечениями и массивными, вплоть до фатальных кровоизлияний в головной мозг. У больных стабильной ИБС, принимающих ДАТТ, частота крупных кровотечений в течение 30 дней после ЧКВ достигает 4,9% [11]. Малые кровотечения встречаются чаще – до 28,9% случаев в год. [12]. Любое геморрагическое осложнение может ухудшать прогноз больных ИБС [13]. В случае развития крупных кровотечений это связано с развитием гипоксии, анемии вследствие уменьшения объема циркулирующей крови, с последствиями гемотрансфузий и прерыванием необходимой ДАТТ. Малые кровотечения также могут влиять на прогноз, прежде всего, за счёт необоснованного прерывания или прекращения антитромбоцитарной терапии, бытует мнение, что малые кровотечения связаны с большими и могут ухудшить прогноз больных ИБС. Надоедливые малые кровотечения пугают больного и врача, и по данным Р. Roy и соавт. в 11,1% случаев являются причиной отмены ДАТТ [14]. Несмотря на то, что хорошо известно о преобладании малых кровотечений, причины их возникновения, связь с крупными кровотечениями и последствия отмены ДАТТ после их возникновения изучены недостаточно.

Исследования последних десятилетий и данные регистров, посвящённые применению антитромботических препаратов, у больных подвергнутых ЧКВ, показали, что помимо тромботических осложнений на прогноз жизни больных оказывают влияние крупные кровотечения, что способствовало появлению термина прогноз определяющие негативные исходы. Единичные наблюдения указывают на наличие общих факторов риска, ассоциированных с тромбозами и крупными кровотечениями, однако подробно факторы прогноз определяющих негативных исходов не изучены.

Цель исследования: поиск факторов, определяющих безопасность двойной антитромбоцитарной терапии у больных стабильной ИБС после плановых чрескожных коронарных вмешательств.

Задачи исследования

У больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ изучить:

1. частоту и структуру кровотечений в соответствии с классификацией BARC;
2. частоту и структуру тромботических осложнений;
3. клинические показатели, связанные с развитием кровотечений и тромботических осложнений;
4. взаимосвязь показателей, характеризующих тромбоциты (остаточная реактивность тромбоцитов к аденозин дифосфату (ОРТ к АДФ), носительство *2/*2 и *1/*2 аллелей гена CYP2C19) и фибринолиз (ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1), комплексы тканевого активатора плазминогена в сочетании с ингибитором активатора плазминогена 1 типа (ТАП-ИАП-1) и плазмин- α_2 -антиплазмин (ПАП), Д-димер, фибриноген) с геморрагическими и тромботическими осложнениями;
5. показатели, ассоциированные с прогноз определяющими негативными исходами, объединившими большие, клинически значимые кровотечения и тромботические осложнения.

Научная новизна

Впервые у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ, изучена частота и структура кровотечений в соответствии с классификацией кровотечений BARC, предложенной в 2011 году международным академическим сообществом [15]. В течение года терапии частота малых (BARC 1) кровотечений составила

51,1% (46,5/100 человек/лет), клинически значимых (BARC 2) - 9% (8,2/100 человек/лет), больших (BARC 3-5) - 3,2% (2,9/100 человек/лет) случаев.

Малые (BARC 1) кровотечения не связаны с прогноз определяющими негативными исходами и являются следствием эффективной антитромботической терапии, о чём свидетельствует отсутствие тромбозов установленных стентов у пациентов с малыми кровотечениями в период ДАТТ.

Выявлена взаимосвязь малых кровотечений с величиной ОПТ к АДФ: при значениях ОПТ < 205 PRU риск возникновения малого кровотечения возрастает в 7,8 раза. Установлено, что прогноз определяющие негативные исходы, объединившие BARC 2-5 кровотечения и тромботические осложнения, встречаются у каждого пятого больного ИБС, получающего ДАТТ после планового ЧКВ, что составило 20,2% (18,4/100 человек/лет). Определены их клинические факторы риска. Среди изученных коагуляционных показателей связь с негативным прогнозом была установлена только для Д-Димера: ОШ 5,0, $p=0,02$ для значений Д-Димера >783,5 нг/мл против ≤ 236 нг/мл. Влияние Д-Димера не было независимым и определялось клиническими факторами риска, отражающими «бремя» атеротромбоза.

Научно-практическая значимость

Установлено, что половина больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ переносит малые (BARC 1) кровотечения. Показано, что малые кровотечения не связаны с большими кровотечениями.

Риск развития малого кровотечения связан со степенью подавления функции тромбоцитов с помощью ДАТТ и возрастает в 7,8 раза при значениях ОПТ к АДФ (агрегометр VerifyNow) < 205 PRU.

У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ, не обнаружено связи ОПТ к АДФ с тромботическими осложнениями. Значения ОПТ к АДФ (VerifyNow) > 205 PRU ассоциируются с наличием сахарного диабета и носительством медленно функционирующих аллелей метаболизма клопидогрела.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных стабильной стенокардией, принимающих аспирин и клопидогрел, после планового ЧКВ, частота геморрагических осложнений составила 53,2%, среди которых 51,1% составили малые (BARC 1) кровотечения; частота всех тромботических осложнений составила 10,6%.
2. Прогноз определяющие негативные исходы, объединившие BARC 2-5 кровотечения и тромботические осложнения, отмечались у 20,2% больных. Выявлены независимые клинические факторы риска прогноз определяющих негативных исходов: одинокое проживание, наличие аневризмы аорты/стеноза аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, приём омепразола, ЧКВ в анамнезе и скорость клубочковой фильтрации ($СКФ_{MDRD}$) $\leq 87,9$ мл/мин/1,73м².
3. Обнаружено, что у больных ИБС, получающих ДАТТ малые кровотечения не ухудшают прогноза: у больных с эпизодами малых кровотечений не обнаружено связи с большими кровотечениями, и не было ни одного тромбоза стента, что отражает эффективно проводимую ДАТТ.
4. Снижение значений OPT к АДФ < 205 PRU (агрегометр VerifyNow) у больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, увеличивает риск развития малого (BARC 1) кровотечения.
5. Наличие сахарного диабета и носительство медленно функционирующего аллеля метаболизма клопидогрела (CYP2C19*2) ассоциируются со значениями OPT к АДФ (VerifyNow) ≥ 205 PRU.

Реализация результатов работы

Результаты исследования используются в клинической практике и научной работе лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Апробация работы

Апробация диссертации состоялась на объединенной научно-практической конференции отдела ангиологии, отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики, отдела неотложной кардиологии, отдела хронической ишемической болезни сердца, отдела гипертонии, отдела проблем атеросклероза, отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца, отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, отделения рентгенологии, томографии и отдела радионуклидной диагностики и лечения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ 17 мая 2016 г., протокол № 32. Диссертация рекомендована к защите.

Основные положения по теме диссертации представлены: на Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (сентябрь 2014г., Казань), на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (55 ежегодная сессия) «70 лет борьбы за жизнь» (июнь 2015 г., Москва), на XXV съезде международного общества по изучению тромбозов и гемостаза (июнь 2015г., Торонто).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в т.ч. 3 публикации в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 155 источников. Иллюстративный материал представлен 21 рисунком и 29 таблицами.

Личный вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на различных этапах исследования: от периода включения в исследование, проведения лабораторно-инструментального обследования и лечения пациентов в ходе проспективного наблюдения, до обсуждения результатов в научных публикациях.

Автор лично анализировала данные литературы, выполняла определение ОРТ к АДФ и проанализировала исходы наблюдения за больными стабильной ИБС, после проведения планового ЧКВ. Проведена статистическая обработка клинических, коагуляционных и генетических показателей пациентов с использованием статистических программ, в соответствии с принципами медицинской статистики. Написаны все разделы диссертации и подготовлены печатные работы.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Е.В.Гуськовой, получены ею самостоятельно на базе лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии и отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формулам специальностей 14.01.05 – кардиология и 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, охватывающим проблемы изучения безопасности антитромботической терапии у больных ИБС после плановых ЧКВ. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно пунктам 3, 6, 11 паспорта научной специальности «кардиология» и пункту 1 паспорта специальности «лучевая диагностика, лучевая терапия».

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Двойная антитромбоцитарная терапия у больных стабильной ИБС, после проведения ЧКВ

Атеротромбоз представляет собой генерализованное заболевание с атеросклеротическим поражением артерий и активацией процессов тромбообразования на поверхности атеросклеротических бляшек [16]. Важным стимулом для развития атеротромбоза является повреждение (разрыв, эрозия) атеросклеротической бляшки.

Эффективность антитромбоцитарных препаратов в профилактике тромботических осложнений у больных с различными проявлениями атеротромбоза не вызывает сомнений [17-21]. Двойная антитромбоцитарная терапия включает в себя аспирин и ингибитор P_2Y_{12} -рецепторов. Основным механизмом действия аспирина является ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов, что способствует уменьшению образования тромбоксана A_2 и угнетению тромбообразования. Прием аспирина также уменьшает синтез простациклина, обладающего вазодилиатирующими и дезагрегационными свойствами [22].

К ингибиторам P_2Y_{12} -рецепторов относятся тиклопидин, клопидогрел, тикагрелор и прасугрел. В связи с развитием лейкопении на фоне приема тиклопидина препарат в настоящее время не используется. У больных с различными проявлениями ОКС предпочтительным является назначение прасугрела или тикагрелора. Эти препараты сильнее и быстрее ингибируют P_2Y_{12} -рецепторы тромбоцитов, чем клопидогрел. У больных со стабильным проявлением ИБС, после проведения ЧКВ, ДАТТ состоит из аспирина и клопидогрела. Механизм действия клопидогрела, являющегося необратимым ингибитором P_2Y_{12} -рецепторов, связан с ингибированием АДФ-зависимой активации и агрегации тромбоцитов, являющихся основными участниками процессов тромбообразования.

Неопределенно долгое применение аспирина у различных групп больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является патогенетически обоснованным, а его эффективность подтверждена данными мета-анализа 287 исследований, проведенного группой экспертов Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002 г. [23], в котором продемонстрировано снижение частоты сосудистых событий (ИМ, ИИ и сердечно-сосудистая смерть) на 23%.

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин и блокатор P_2Y_{12} -рецепторов, необходима для подавления процессов тромбообразования у больных перенесших ОКС, с подъемом и без подъема сегмента ST, независимо от выполнения вмешательств на коронарных артериях в течение 1 года [6,7].

Сочетанное применение аспирина и блокатора P_2Y_{12} -рецепторов, способствует усилению антитромботического эффекта у больных со стабильным проявлением ИБС. В исследованиях CHARISMA [17], DAPT [18] и PEGASUS TIMI 54 [19] продемонстрирована эффективность сочетания аспирина с блокатором P_2Y_{12} -ингибитором у больных стабильной ИБС, по сравнению с монотерапией аспирином.

Проведение интервенционного вмешательства сопровождается расширением коронарной артерии и неизбежным нарушением целостности эндотелия, покрывающего сосуд изнутри и атеросклеротической бляшки. Это в свою очередь приводит к обнажению субэндотелиальных структур и липидного ядра, содержащего тканевой фактор, и способствует активации тромбоцитов, каскада свертывания крови и развитию тромботических осложнений [22,24]. Таким образом, ЧКВ у больных стабильной ИБС можно рассматривать в качестве своеобразной модели ОКС.

Реваскуляризация миокарда методом ЧКВ у больных стабильной стенокардией напряжения показана только в определенных клинических ситуациях: при сохранении симптомов заболевания на уровне высокого функционального класса на фоне оптимальной медикаментозной терапии, или когда проведение ЧКВ может повлиять на прогноз (проксимальный стеноз передней нисходящей артерии (ПНА), поражение ствола левой коронарной

артерии (стЛКА) или трехсосудистое поражение коронарных артерий – сумма баллов по шкале SYNTAX ≤ 22 с нарушением функции левого желудочка или единственно проходима коронарная артерия со стенозом $> 50\%$) [6,7].

Накоплено достаточно доказательств тому, что после первого эпизода атеротромбоза наблюдаются повторные тромботические осложнения в других сосудистых бассейнах. У больных ОКС в исследовании PROSPECT было показано, что частота комбинированной конечной точки, включившей сердечно-сосудистую смерть, ИМ, повторную госпитализацию в связи с прогрессированием стенокардии была практически одинаковой как в бассейне стентированной инфаркт-связанной коронарной артерии, так и других сосудистых бассейнах, не подвергшихся ЧКВ [25].

У больных стабильной ИБС, после проведения ЧКВ, применение ДАТТ уменьшает не только частоту неблагоприятных событий в бассейне коронарной артерии, на которой выполнялось вмешательство, но и воздействует на общее бремя атеротромбоза, сердечно-сосудистую смерть, уменьшает риск развития ИИ, ИМ, в том числе в коронарных сосудах, не подвергшихся вмешательству. Так в исследовании CHARISMA показано, что сочетание клопидогрела и аспирина в сравнении с монотерапией аспирином у больных стабильной стенокардией с симптомами атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов (ИБС, ишемическая болезнь мозга, перемежающаяся хромота) на 12% снижает риск развития ИМ, ИИ, сердечно-сосудистой смерти, $p=0,045$ [17].

В группе больных со стабильным проявлением ИБС ДАТТ включает сочетание аспирина и клопидогрела. Хотя результаты недавно опубликованного исследования PEGASUS TIMI 54 [19], включившего больных со стабильным проявлением ИБС показали, что добавление к аспирину тикагрелора существенно снижает риск развития повторного ИМ, ИИ, и сердечно-сосудистой смерти. Однако, основные положения данного исследования пока не нашли своего отражения в последних рекомендациях европейского и российского общества кардиологов. В нашей работе больные стабильной ИБС, после

проведения планового ЧКВ находились на ДАТТ, включавшей аспирин и клопидогрел, в течение 1 года.

1.2 Кровотечения у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ

Совместный прием аспирина и блокатора P_2Y_{12} -рецепторов способствует более сильному ингибированию функции тромбоцитов, по сравнению с монотерапией аспирином или блокатором P_2Y_{12} -рецепторов, препятствуя образованию тромбов, но ценой увеличения кровотечений. В настоящее время в связи с широким внедрением эндоваскулярных методов лечения больных стабильной ИБС в повседневную клиническую практику, большое внимание стало уделяться как большим, жизнеугрожающим кровотечениям, так и малым, «надоедливым» кровотечениям, возникающим на фоне длительного приема антитромбоцитарных препаратов.

Большими считаются кровотечения, потребовавшие переливания крови и ее компонентов, сопровождающиеся гипотонией со снижением артериального давления (АД) менее 90 мм рт. ст. или анемией (снижение уровня гемоглобина на 3-5г/дл и более), или кровотечения, которые могут привести или привели к смерти больного или необратимым состояниям (ИМ/ИИ), или явное или скрытое (выявленное при эндоскопическом исследовании), потребовавшие проведения хирургического вмешательства или кровотечения, связанные с операцией коронарного шунтирования (КШ) [15].

Впервые более детально анализировать малые кровотечения предложили V.L. Serebruanу и D. Atar в 2007 году с помощью шкалы BleedScore [26]. Они разделили кровотечения на три группы: поверхностные, внутренние и тревожные. К *поверхностным* кровотечениям относили появление мелких гематом, кровотечения при порезах, петехиальные кровоизлияния, экхимозы. К *внутренним* кровотечениям относили носовые кровотечения, гематомы, десневые кровотечения, менометроррагии, кровоизлияние в стекловидное тело,

гематурию, гемоптизис (кровохарканье). *Тревожными* считали кровотечения, требующие гемотрансфузии, внутричерепные или жизнеугрожающие.

У больных со стабильным проявлением ИБС, частота кровотечений на монотерапии различными антитромбоцитарными препаратами, прежде всего аспирином в дозе 75-100 мг/сут, составляет 0,07-0,1% в год, в основном за счет больших кровотечений (крупных желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений, потребовавших гемотрансфузии или закончившихся смертью больного). При сочетании аспирина с клопидогрелом риск развития больших кровотечений у больных стабильной ИБС, по данным исследования CORONOR, увеличивается в 1,58 раз (95% доверительный интервал (ДИ) 0,72-3,47) [27].

Частота больших и клинически значимых кровотечений у больных с различными проявлениями ИБС, переживших ЧКВ и принимающих аспирин и клопидогрел, составляет от 3,5% до 8,8% в год [11, 28].

Малые кровотечения являются самыми частыми и отмечаются у трети больных ИБС, принимающих ДАТТ. Так в исследовании I. Ben-Dor и соавт., выполненном в 2010г. показано, что у 28,9% больных с различными проявлениями ИБС принимающих ДАТТ после успешно выполненных процедур ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, в течение 1 года наблюдения, регистрировались малые, «беспокоящие» кровотечения [12].

1.3 Классификация кровотечений

Особое внимание геморрагическим осложнениям стало уделяться в эпоху широкого применения тромболитической терапии у больных ИМ с подъемом сегмента ST. В это же время для оценки кровотечений появились шкалы GUSTO и TIMI [29, 30].

В дальнейшем в различных исследованиях (CURE, ACTIVITY, REPLACE, STEEPLE, PLATO) и регистрах (CathPCI, NHLBI, GRACE) использовались как самостоятельные классификации тяжести кровотечений, так и классификации GUSTO и TIMI, при этом изучались различные антитромботические препараты: эноксапарин (STEPPLE) [31], блокаторы GpIIb/IIIa [32], бивалирудин (ACIVITY)

[33]. В основном эти исследования были выполнены у больных ОКС. Кровотечения у больных со стабильным проявлением ИБС, получающих ДАТТ, изучены в меньшей степени.

Для создания единых критериев тяжести кровотечений, международным академическим сообществом европейского общества кардиологов (ЕОК) в 2011 году предложена новая классификация кровотечений BARC (Bleeding Academy Research Consortium) [15] для больных ОКС или стабильной ИБС, после ЧКВ. В данной классификации учитываются не только большие (BARC 3-5) и клинически значимые (BARC 2) кровотечения, а также малые (BARC 1) кровотечения, не имеющие самостоятельного клинического значения, но часто являющиеся причиной преждевременной отмены ДАТТ.

В конце 2014 года были опубликованы результаты исследования CORONOR, включившего 4184 больных стабильной ИБС, не имевших ИМ/реванскуляризаций коронарных артерий более года на момент включения в исследование, и наблюдавшихся в течение 2-х лет. Большинство больных находились на монотерапии антиагрегантом (2025 больных принимали аспирин, а 773 больных - клопидогрел), 861 человек принимал ДАТТ (аспирин + клопидогрел), 342 пациента принимали варфарин с аспирином или клопидогрелом и 119 больных находились на монотерапии варфарином. Ни один из больных, включенных в исследование, не принимал тикагрелор, празугрел или новые оральные антикоагулянты. Частота больших (BARC 3-5) кровотечений у всех больных, включенных в исследование, составила 0,6% в год [27].

Наличие больших кровотечений напрямую связано с количеством, дозами, характеристиками принимаемых антитромботических препаратов и зависит от сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов (антикоагулянты, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)). Особый интерес представляет изучение факторов риска малых кровотечений.

1.4 Показатели, связанные с кровотечениями у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, после планового ЧКВ

Эффективность ДАТТ во вторичной профилактике тромботических осложнений подтверждена в многочисленных исследованиях [CREDO, CHARISMA, STEEPLE]. В то же время вопрос о безопасности ДАТТ продолжает обсуждаться, т.к. развитие крупных кровотечений увеличивает риск неблагоприятного исхода, а крупных рандомизированных исследований, оценивающих отдельно влияние больших и малых кровотечений на прогноз, практически не проводилось.

1.4.1 Клинические показатели

В одном из наиболее крупных национальных регистров сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) Соединенных Штатов Америка NCDR (National Cardiovascular Data Registry) CathPCI, были выделены клинические факторы риска крупных кровотечений у больных, подвергшихся ЧКВ [34]. С 2008 по 2011г. в регистр было включено 1043759 больных с различными проявлениями ИБС, переживших ЧКВ. В 45,2% случаев ЧКВ было выполнено в плановом порядке. Все геморрагические осложнения, произошедшие в течение 72 часов после ЧКВ, или до окончания сроков госпитализации были зарегистрированы, используя собственное определение кровотечений CathPCI. К геморрагическим осложнениям относились: наличие гематомы в области пункции артерии (лучевой доступ – гематома > 2 см, логтевой доступ – гематома > 5 см, феморальный доступ – гематома > 10 см) или любое наружное кровотечение в области сосудистого доступа; а также ретроперитонеальные, желудочно-кишечные, уретрогенитальные, внутричерепные кровотечения, тампонада сердца, снижение гемоглобина > 3г/дл, кровотечения, требующие проведения гемотрансфузии. Все геморрагические осложнения встречались в 5,8% случаев, среди которых кровотечения из области сосудистого доступа встречались в 32% случаев, снижение гемоглобина > 3 г/дл у 44,6%, необходимость в

гемотрансфузии у 21,8% больных, тампонада сердца в 1%, а внутричерепные кровотечения в 0,6% случаев.

Такие факторы риска, как женский пол (отношение шансов (ОШ)=1,97), возраст (≤ 70 лет - ОШ=1,02, > 70 лет - ОШ=1,01), снижение СКФ (45-59мл/мин/1,72м² - ОШ=1,34; 30-44мл/мин/1,72м² - ОШ=1,68), проведение гемодиализа (ОШ=1,88), ЧКВ в анамнезе (ОШ=0,74), индекс массы тела (ИМТ) ≤ 30 кг/м² (ОШ=0,96), застойная сердечная недостаточность (ОШ=1,63), цереброваскулярная болезнь (ОШ=1,13), хроническое заболевание легких (ОШ=1,23), атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей (ОШ=1,19), инсулинопотребный сахарный диабет (ОШ=1,09), кардиогенный шок (ОШ=6,02), проведение первичного ЧКВ по поводу ИМ с подъемом сегмента ST (ОШ=1,45), быстрота проведения вмешательства (экстренное ЧКВ - ОШ=2,88, срочное ЧКВ - ОШ=1,5, кардиогенный шок до начала ЧКВ или спасительное ЧКВ - ОШ=6,02), а также уровень гемоглобина перед выполнением ЧКВ (≤ 13 г/дл - ОШ=0,8, > 15 г/дл - ОШ=1,11) увеличивали риск развития геморрагических осложнений. На основании модели логистической регрессии была предложена шкала риска кровотечений, в которую вошли десять клинических показателей: женский пол, пожилой возраст (> 60 лет), дефицит массы тела (ИМТ < 20 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м²), ОКС с подъемом сегмента ST, хроническая болезнь почек (ХБП), кардиогенный шок, остановка сердца, отсутствие ЧКВ в анамнезе, содержание гемоглобина менее 130г/л или более 150 г/л, а также быстрота проведения вмешательства (экстренное, срочное/спасительное ЧКВ). Каждому фактору было присвоено определенное количество баллов. В дальнейшем в зависимости от суммы баллов, имеющейся у больного, определялся риск кровотечений: низкий риск - < 25 баллов, средний риск - 25-65 баллов, и высокий риск - > 65 баллов. При низком риске ожидаемая частота кровотечений составляла $\leq 2\%$, при среднем риске от 2 до 6,5%, при высоком риске более 6% в течение периода госпитализации. Однако в данном регистре не учитывались малые кровотечения.

В 2010 году I. Ben-Dor и соавт. попытались найти клинические факторы, связанные с развитием малых, «надоедливых» кровотечений [12]. В исследование было включено 2948 больных с различными проявлениями ИБС после имплантации стентов с лекарственным покрытием, которые находились на ДАТТ (аспирин 325мг/сут + клопидогрел 75мг/сут) в течение 12 месяцев. К малым, «надоедливым» кровотечениям, встречающимся в 28,9%, относились мелкие подкожные гематомы, повышенная кровоточивость после порезов или появление петехиальных кровоизлияний или экхимозов. Многофакторный анализ показал, что только наличие белой расы ассоциируется с «надоедливymi» кровотечениям у пациентов, получающих ДАТТ по поводу ЧКВ (ОШ 2,05; 95% ДИ 1,61-2,6; $p < 0,01$). В то время как ожирение (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,96-1,0; $p = 0,045$), возраст (ОШ 0,98; 95% ДИ 0,97-0,99; $p < 0,01$) и сахарный диабет (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,57-0,9; $p = 0,04$) ассоциируются с отсутствием «надоедливых» кровотечений. В течение первого года наблюдения у пациентов с «надоедливymi» кровотечениями чаще встречались ССЗ (все случаи смерти, ИМ и повторная реваскуляризация в целевой коронарной артерии) – 9,4% против 6,7% больных без «надоедливых» кровотечений, $p=0,02$. Однако при рассмотрении по отдельности всех случаев смерти, ИМ и тромбоза стента достоверных отличий между группами больных, сформированных в зависимости от наличия и отсутствия «надоедливых» кровотечений получено не было. При этом в группе больных с «надоедливymi» кровотечениями достоверно чаще проводилась повторная реваскуляризация целевого сосуда, по сравнению с больными без малых кровотечений, соответственно 9,1% против 6,7%, $p=0,04$. Таким образом, в данной работе была обнаружена ассоциация между «надоедливymi» кровотечениями и сердечно-сосудистыми событиями, а именно повторным проведением реваскуляризации целевого сосуда, у больных ИБС, получающих ДАТТ по поводу проведенного ЧКВ.

Результаты ряда исследований и регистров [17, 35] подтверждают значимое влияние крупных кровотечений на прогноз, что определяется как степенью тяжести кровотечения (развитием шока, анемии, необходимостью в

гемотрансфузии), так и прекращением лечения антитромбоцитарными препаратами. В тоже время наличие малых кровотечений, часто являющихся причиной прекращения приема ДАТТ, рассматривается как фактор риска тромбоза стента после проведения ЧКВ.

В исследовании T.D. Kinnaird и соавт., включившем 10974 больных, переживших проведение ЧКВ [35] было показано, что большое кровотечения является независимым предиктором смерти в течение периода госпитализации. Пациенты с большими кровотечениями по классификации TIMI имели более высокий риск смерти, как в течение госпитализации, так и на протяжении 12 месяцев, по сравнению с больными без кровотечений или имеющих малые кровотечения. Аналогичные результаты были получены в исследовании CORONOR, опубликованном в конце 2014 года и включившем 4184 больных стабильной ИБС, не имевших ИМ, реваскуляризаций коронарных артерий более года на момент включения в исследование. Наличие большого кровотечения являлось независимым предиктором смерти у больных со стабильным проявлением ИБС [27].

1.4.2 Функция почек

Наличие ХБП является независимым фактором риска ССЗ в общей популяции, и увеличивают смертность у больных различными проявлениями ИБС [36-38].

В последние годы с большим интересом обсуждается стратегия кардио-нефропротекции, модифицируются уравнения для расчета СКФ, не прекращается поиск новых маркеров, которые смогут нивелировать недостатки расчета клиренса по креатинину, как одному из показателей, синтез которого зависит от мышечной массы, особенностей питания, двигательной активности, антропометрических данных больного. Остается актуальным поиск новых методов диагностики раннего нарушения функции почек, в том числе у больных с ССЗ, с целью определения прогноза и лечебной тактики.

Согласно национальным рекомендациям российского кардиологического общества (РКО), научного общества нефрологов 2013 года «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардио-нефропротекции» [36], рекомендациям KDIGO 2012 года [37], в качестве альтернативного маркера для оценки функционального состояния почек и риска ССО рассматривается цистатин С.

Цистатин С является ингибитором сериновых протеаз (папаина, капазы, эластазы, калликреина и др.), осуществляющих деградацию белков внеклеточного матрикса, гидролитическим расщеплением пептидных связей.

Дисбаланс между цистатином С и цистеиновыми протеиназами способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [39], активации воспаления, развитию и прогрессированию опухолевых заболеваний, [40] заболеваний нервной системы [41], а также наблюдается при почечной [42] и сердечной недостаточности [43].

Синтез цистатина С осуществляется с постоянной скоростью всеми ядродержащими клетками организма, а сам белок присутствует во всех биологических жидкостях организма и его уровень, в отличие от креатинина, в меньшей степени зависит от мышечной массы, возраста, особенностей питания, размеров тела и принимаемых лекарственных препаратов.

Цистатин С свободно фильтруется через клубочковую мембрану, но не подвергается канальцевой секреции. При снижении функционального состояния почек на начальных стадиях нарушаются процессы клубочковой фильтрации, и увеличивается концентрация цистатина С в плазме крови.

Многочисленные исследования показали, что повышение уровня цистатина С связано как с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий у здоровых добровольцев [44], так и с усугублением прогноза у больных ИБС [45, 46]. В последние годы проведено много исследований, доказавших преимущество цистатина С в отношении прогноза, и диагностики заболеваний почек на ранних (доклинических) стадиях болезни у различных

категорий больных (больных ИБС, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, переживших КШ/ЧКВ) [43, 47-49].

В работе М.С. Харченко и соавт., выполненной на жителях центрального региона Российской Федерации, продемонстрирована связь высокого уровня цистатина С с большими кровотечениями у больных ОКС [50]. В исследование было включено 602 больных. Среди больных с уровнем цистатина С $>1,53$ мг/л частота тяжелых и умеренных кровотечений по критериям TIMI или GUSTO была достоверно выше, чем среди больных с уровнем цистатина С $\leq 1,53$ мг/л (соответственно 13,8 и 2,1%; $p=0,008$). Многофакторный анализ показал, что уровень цистатина С более $>1,53$ мг/л является независимым предиктором больших кровотечений в течение периода госпитализации (ОШ 7,96, $p=0,023$). Исследований, оценивающих связь цистатина С с малыми кровотечениями, в настоящее время не проводилось.

В повседневной клинической практике для определения функционального состояния почек, стадии ХБП необходимо измерение СКФ. В настоящее время не прекращается поиск оптимальной расчетной формулы для расчета СКФ, в том числе включающей цистатин С, с целью определения прогноза у различных категорий больных. Так, в исследование EVENT [51], опубликованном в 2009 году, было включено 4791 пациентов, подвергшихся ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Частота тромбозов и кровотечений возрастала пропорционально снижению клиренса креатинина в течение всего периода госпитализации. При значениях клиренса креатинина >75 мл/мин, 50 – 75 мл/мин, 30 - 49 мл/мин и <30 мл/мин частота геморрагических осложнений составила соответственно 3,3%, 5,0%, 8,8%, и 14,3% (p для тенденции $< 0,0001$), частота тромбозов была соответственно 5,7% , 7,3%, 8,2%, и 10,0% (p для тенденции 0,0023).

В крупном мета-анализе [52], включившем 5352 человек показано преимущество использования расчетной формулы с использованием совместно цистатина С и креатинина для расчета СКФ по сравнению с формулой, на основе креатинина в группе больных с умеренным снижением функции почек.

Исходя из результатов различных крупных исследований, и рекомендаций KDIGO 2012 года можно сделать вывод, что использование расчетной формулы с использованием цистатина С и креатинина является целесообразным и позволяет с большей точностью определить стадию нарушения функции почек. Наиболее значимым это является у больных с умеренным снижением СКФ 45-59мл/мин.

1.4.3 Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии клопидогрелом

Эффективность и безопасность ДАТТ, включающей аспирин и клопидогрел, у больных со стабильным проявлением ИБС, после ЧКВ, определяется в первую очередь частотой ССО и кровотечений. Наличие кровотечения косвенно указывает на действие ДАТТ, но проследить грань между эффективной и безопасной дозой антитромбоцитарных препаратов представляется крайне сложным. Поэтому исследование функции тромбоцитов, как основной точки приложения действия ДАТТ, представляется актуальным.

Одним из факторов риска тромботических и геморрагических осложнений на фоне регулярного приема ДАТТ в настоящее время продолжает рассматриваться степень подавления функции тромбоцитов, или ОРТ. Следствием чрезмерного подавления функции тромбоцитов со снижением значений ОРТ, может стать развитие кровотечения. В тоже время недостаточное подавление функции тромбоцитов с повышением величины ОРТ, приводит к повышению риска тромботических осложнений.

Экспертами рабочей группы по тромбозам ЕОК в настоящее время не рекомендовано определение ОРТ в ответ на прием аспирина [53].

Среди ингибиторов P_2Y_{12} -рецепторов (клопидогрел, тикагрелор, празугрел) только клопидогрел является пролекарством со сложным двухэтапным механизмом биотрансформации в печени. После всасывания в кишечнике до 85% клопидогрела инактивируется эстеразами плазмы и превращается в неактивный метаболит. Оставшиеся 15% препарата проходят двухэтапную биотрансформацию в печени с участием ферментов семейства цитохрома р 450,

ключевую роль среди которых играет CYP2C19. Образовавшееся активное тиольное производное необратимо ингибирует связывание АДФ с P_2Y_{12} -рецепторами тромбоцитов. Поэтому в связи со сложным механизмом биотрансформации, оценка ОРТ к АДФ в ответ на прием клопидогрела является наименее прогнозируемой по сравнению с новыми блокаторами P_2Y_{12} -рецепторов (тикагрелор и празугрел), обладающими более предсказуемой фармакокинетикой [54].

В настоящее время рабочей группой по тромбозам ЕОК [53] для оценки функции тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов рекомендовано использовать методы импедансной агрегатометрии (анализатор Multiplate) [55], метод количественной проточной цитофлюометрии (оценка фосфорилирования VASP) и турбодиметрический метод выявления тромбоцитарных агрегатов в плазме крови (агрегометр VerifyNow P2Y12).

Более двадцати лет ведутся исследования по изучению значений ОРТ в кардиологической практике [56, 57]. Однако большинство методик имеют определённые ограничения, связанные с отсутствием стандартизации использованных методов.

В проспективном одноцентровом исследовании POPULAR [58] было показано, что у больных стабильной ИБС, имеющих неблагоприятный прогноз (тромбоз стента, нефатальный ИМ, смерть от любых причин, ИИ) после планового ЧКВ достоверно чаще выявлен высокий уровень ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом, измеренный с помощью различных методов. В исследование с декабря 2005 по декабрь 2007 год было включено 1069 последовательных больных ИБС, переживших плановое ЧКВ, и принимающих клопидогрел 75мг в сутки и аспирин 80-100 мг в сутки. В 63,5% случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ была измерена с помощью световой трансмиссионной агрегатометрии, анализаторов VerifyNow, Plateletworks, PFA-100, IMPACT. Отрезные границы высокого уровня ОРТ были определены согласно результатам ROC-анализа. В течение 1 года наблюдения первичная конечная точка (смерть от

любых причин, нефатальный ИМ, тромбоз стента и ИИ) встречалась достоверно чаще у больных, имеющих высокий уровень OPT по сравнению с остальными: 11,7% против 6,0%, $p < 0,001$ - для оптической трансмиссионной агрегатометрии, 13,3% против 5,7%, $p < 0,001$ - для анализатора VerifyNow, 12,6% против 6,1%, $p = 0,005$ – для Plateletworks. В данной работе не выявлено взаимосвязи между значениями OPT к АДФ и кровотечениями.

Появление тест-системы VerifyNow для исследования функции тромбоцитов уменьшило проблемы, связанные с приготовлением образца богатой тромбоцитами плазмы, что позволило сделать тест быстрым и «прикроватным». Принцип анализа основан на турбодиметрическом методе определения тромбоцитарных агрегатов в цельной крови. Анализ проводится с использованием стандартных тест-картриджей. Агрегация тромбоцитов происходит на поверхности покрытых фибриногеном микрочастиц под воздействием АДФ и простагландина E1. Остаточная реактивность тромбоцитов выражается в условных единицах реактивности P2Y12 рецепторов тромбоцитов, в т.н. P2Y12 reaction units (PRU) [59]. Преимуществами данного метода являются простота и легкость выполнения теста, быстрое получение результатов. Это способствовало организации ряда крупных исследований (ADAPT-DES, GRAVITAS, ARMYDA-BLEEDS, POPULAR), в которых пытались оценить связь так называемой OPT к АДФ с тромботическими исходами и корректировать антитромбоцитарную терапию на основании результатов агрегатометрии (GRAVITAS, ARCTIC, TRIGGER-PCI). Влияние значений OPT к АДФ на развитие кровотечений у больных ИБС, получающих ДАТТ, изучено в меньшей степени. Большинство исследований последних лет, оценивающих OPT на терапии клопидогрелом, было выполнено на агрегометре VerifyNow, поэтому далее более подробно будут обсуждены результаты этих исследований.

Связь высоких значений OPT (≥ 230 PRU) с неблагоприятным прогнозом подтверждена в мета-анализе S.S. Brar и соав., объединившем шесть исследований, проведенных с 2008 по 2010. В мета-анализ было включено 3059 больных с различными проявлениями ИСБ, после выполнения ЧКВ, и

получающих аспирин и клопидогрел. Различные проявления ОКС были в 35,3% случаев. Более чем в половине случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ на терапии клопидогрелом была измерена на агрегометре VerifyNow в день проведения ЧКВ у больных ИБС, принимающих клопидогрел или на следующий день после ЧКВ. Конечными точками считались смерть от любых причин, ИМ и тромбоз стента. Значения OPT к АДФ ≥ 230 PRU ассоциировались с увеличением риска развития первичной конечной точки в 2,1 раза (95%ДИ 1,62-2,73, $p < 0,0001$), смерти в 1,66 раз (95%ДИ 1,04-2,68, $p=0,04$), ИМ в 2,04 раза (95%ДИ 1,51-2,76 $p < 0,001$), тромбоза стента в 3,11 раза (95%ДИ 1,50-6,46, $p=0,002$) [60].

В дальнейшем по данным различных многоцентровых исследований и регистров этот порог снизился до 208 PRU, что продемонстрировано при ретроспективном анализе рандомизированного двойного слепого исследования GRAVITAS [61]. В исследование было включено 5429 больных с различными проявлениями ИБС, подвергнутых ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. В плановом порядке ЧКВ выполнено в 60% случаев, по поводу ОКС без подъема сегмента ST - в 40% случаев. Все больные были разделены на две группы в зависимости от значений OPT к АДФ на терапии клопидогрелом. Первоначально значения OPT к АДФ превышающие 230 PRU считались высокими. В первой группе больные ($n=3215$) с уровнем OPT к АДФ < 230 PRU принимали стандартную дозу клопидогрела 75 мг в сутки. Во второй группе больных с уровнем OPT к АДФ ≥ 230 PRU, использовалось два режима дозирования клопидогрела: 1109 больных дополнительно получили нагрузочную дозу клопидогрела 600мг и далее 150 мг ежедневно на протяжении 6 месяцев, в то время как другие 1105 больных продолжали принимать стандартную дозу клопидогрела 75мг в сутки в течение 6 месяцев, без дополнительного назначения нагрузочной дозы препарата после ЧКВ. При этом значения OPT к АДФ ≥ 230 PRU, не ассоциировалась с увеличением частоты ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и определенный /вероятный тромбоз стента) -

относительный риск (ОР) 1,68 (95% ДИ, 0,76-3,72, $p = 0,20$). А удвоение дозы клопидогрела достоверно не влияло на увеличение частоты больших кровотечений по классификации GUSTO.

Проведенный ретроспективный перерасчет результатов исследования GRAVITAS [62] показал достоверность теста при значениях ОРТ к АДФ < 208 PRU. Риск ССО (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и тромбоз стента) уменьшался в 0,18 раз (95%ДИ 0,04 - 0,79, $p=0,02$) при значениях ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом < 208 PRU в течение 60 дней после ЧКВ, и в 0,43 раза (95%ДИ 0,23-0,82, $p=0,01$) на протяжении 6 месяцев после ЧКВ. Однако следует помнить, что протективная значимость значений ОРТ к АДФ < 208 PRU в отношении ССО была доказана при ретроспективном перерасчете данных.

В 2013 году были опубликованы результаты крупного мультицентрового регистра ADAPT-DES, включившего в общей сложности 8583 больных ИБС, подвергнутых ЧКВ [63]. Различные проявления ОКС были у 51,7% больных, в 48,3% случаев ЧКВ выполнялось в плановом порядке. Все больные, после проведения успешного ЧКВ с имплантацией в 72,5% случаев стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Everolimus, Zotarolimus), получали клопидогрел и аспирин в течение как минимум 1 года. Значения ОРТ к АДФ более 208 PRU на фоне терапии клопидогрелом в 2,49 раза увеличивали риск развития тромбоза стента (95%ДИ 1,43 – 4,31, $p=0,001$), в 1,42 раза возрастал риск возникновения ИМ (95%ДИ 1,09 – 1,86, $p=0,01$). Однако стоит отметить, что при рассмотрении по отдельности больных ОКС и стабильной ИБС частота встречаемости определенного/вероятного тромбоза стента в течение 30 дней после ЧКВ достоверно чаще отмечалась в группе больных ОКС, по сравнению с больными стабильной ИБС и соответственно составила 0,68% против 0,22%, $p=0,002$. Связь «высокой» ОРТ к АДФ > 208 PRU с тромбозом стента отмечена только для больных ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST – ОР 3,91 (95% ДИ 1,51 – 10,11, $p=0,005$), по сравнению с больными стабильной ИБС - 1,49 (95% ДИ 0,35-6,36, $p=0,59$) [64]. Таким образом, у

стабильных больных, подвергнутых ЧКВ, связь высоких значений ОРТ к АДФ с тромбозами в настоящее время не доказана.

Нет данных, что коррекция терапии на основании значений ОРТ к АДФ может улучшить исходы больных (исследования ARCTIC, GRAVITAS, TRIGGER-PCI). Так в рандомизированном исследовании ARCTIC [65], включившем 2440 больных, подвергнутых ЧКВ, не обнаружено достоверных различий по частоте наступления первичной конечной точки (ИМ, ИИ/транзиторная ишемическая атака (ТИА), смерть, тромбоз стента, экстренное ЧКВ) в группах больных с дополнительным исследованием ОРТ для аспирина и блокатора P_2Y_{12} -рецепторов и изменением антитромбоцитарной терапии по сравнению с группой контроля. В исследование включались больные со стабильной стенокардией напряжения - 73%, и ОКС без подъема сегмента ST - 27%, принимающие аспирин и блокатор P_2Y_{12} -рецепторов (клопидогрел или празугрел). Определение реактивности тромбоцитов проводилось перед выполнением ЧКВ, и далее через 2-4 недели. При значениях ОРТ к АДФ ≥ 235 PRU перед процедурой ЧКВ назначали дополнительную нагрузочную дозу блокатора P_2Y_{12} -рецепторов, во время процедуры ЧКВ вводили блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, и увеличивали суточную дозу клопидогрела до 150 мг или переходили на прием празугрела. Достоверных различий между сравниваемыми стратегиями стандартной и «усиленной» антитромботической терапии по частоте первичной конечной точки и больших кровотечений отмечено не было.

Считается, что одним из возможных факторов резистентности к клопидогрелу является носительство медленно функционирующих аллелей CYP2C19*2,*3 и как следствие этого высокие значения ОРТ к АДФ. С другой стороны риск геморрагических осложнений, по мнению многих авторов, может зависеть от носительства быстро функционирующего аллеля (CYP2C19*17), ответственного за метаболизм клопидогрела, и тем самым более выраженного снижения показателей ОРТ на фоне приема клопидогрела.

У больных с кровотечениями OPT к АДФ изучена в меньшей степени. При этом данные о значениях OPT на терапии клопидогрелом, ассоциированные с геморрагическими осложнениями, неоднозначны. Так в исследовании ADAPT-DES уровень OPT к АДФ >208 PRU ассоциировался с уменьшением частоты развития больших и клинически значимых кровотечений по классификации GUSTO, TIMI, ACUITY - ОШ составило 0,73 (95%ДИ 0,61 – 0,89, $p=0,002$) [63].

Напротив, в исследовании ARMYDA-BLEEDS, включившем 310 больных с различными проявлениями ИБС, выявлено увеличение риска больших кровотечений по классификации TIMI в течение 30-ти дней после ЧКВ, при уровне OPT к АДФ на терапии клопидогрелом < 189 PRU (согласно данным ROC-анализа). Измерение величины OPT к АДФ проводили накануне ЧКВ или через 8-24 часа после ЧКВ на агрегометре VerifyNow. Более половины больных (67,7%), включенных в исследование, имели стабильную стенокардию напряжения. В 30,6% случаев при проведении ЧКВ использовали стенты с лекарственным покрытием. Частота встречаемости больших кровотечений в течение 30 дней после ЧКВ составила 11,6% у больных с уровнем OPT ≤ 189 PRU, по сравнению с 1,9% случаев при OPT > 189 PRU, $p < 0,001$ [66]. Таким образом, определение OPT к АДФ на терапии клопидогрелом возможно для определения риска развития больших кровотечений после ЧКВ.

Специальных исследований, показавших связь значений OPT к АДФ с риском развития малых кровотечений, в настоящее время не проводилось.

Эксперты американской коллегии кардиологов [126] по реактивности тромбоцитов к АДФ рекомендует ориентироваться на значения OPT к АДФ менее 85 PRU. Однако никакой дополнительной модификации антитромботической терапии у больных с низкими значениями OPT к АДФ рекомендациями не предусмотрено.

1.5 Показатели свертывающей системы крови и атеротромбоз

За последние десятилетия во многих исследованиях установлена связь между маркерами активации свертывающей системы крови и ССО [67, 68].

Развитие тромбоза на поверхности атеросклеротической бляшки характеризуется сложным взаимодействием процессов активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Разрыв бляшки приводит к обнажению субэндотелиальных структур, в частности адгезивных белков, таких как фактор фон Виллебранда, коллаген, тканевый фактор, фибриноген и т.д., что способствует активации тромбоцитов.

Одновременно с процессами адгезии и агрегации тромбоцитов происходит активация плазменного звена системы гемостаза. Тканевой фактор и фрагменты коллагена, содержащиеся в липидном ядре атеросклеротической бляшки, запускают активацию каскада свертывания крови, в результате чего образуется тромбин. Он обладает прокоагулянтным, антикоагулянтным и митогенным действием, усиливая пролиферацию гладкомышечных клеток и активность эндотелиальных и тромбоцитарных ростовых факторов, способствующих дальнейшему росту бляшки. Тромбин принимает участие в процессе активации и агрегации тромбоцитов, коагуляционном каскаде, угнетении фибринолиза и играет ключевую роль в образовании фибрина из фибриногена.

Фибриноген (фактор свертывания крови I) представляет собой гликопротеин, синтезируемый клетками печени. Повышение уровня фибриногена является общеизвестным независимым фактором риска ССЗ, а добавление фибриногена к традиционным факторам риска (курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет) повышает прогностическую значимость развития ССЗ [69-71].

Конечная фаза свертывания крови характеризуется превращением фибриногена в фибрин, составляющего структурную основу тромба. Механизм фибринолиза ограничивает избыточное образование фибрина, контролируя необходимое для организма его количество. Главным компонентом фибринолиза является фермент плазмин, содержащийся в плазме крови в виде профермента (плазминогена). Активация плазминогена осуществляется по внешнему и внутреннему механизму. Основным активатором внешнего пути является тканевой активатор плазминогена (ТАП), формируя комплекс с плазмином на поверхности фибринового сгустка. Внутренняя активация плазминогена

осуществляется в основном комплексом XIIa с калликреином. Противостоит фибринолизу система ингибиторов, а именно ингибиторы активаторов плазминогена и $\alpha 2$ -антиплазмин.

Плазмин вызывает последовательное расщепление фибриногена и фибрина на более мелкие фрагменты [72]. Д-димер является конечным продуктом плазминовой деградации поперечно-сшитого фибрина. Повышение содержания Д-димера в плазме крови говорит как об активизации процессов фибринообразования, так и отражает степень фибринолитической активности плазмы крови.

Д-димер является одним из наиболее надежных свидетелей тромбозов любой локализации, и в первую очередь – венозных и артериальных, тромбозов легочной артерии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [73-76]. Также повышенный уровень Д-димера нередко обнаруживается при распространенном атеросклеротическом процессе любой локализации, несмотря на отсутствие клинических признаков тромбоза и проводимую антитромбоцитарную терапию [68].

В различных работах показано, что содержание Д-димера нарастает при увеличении количества клинических факторов, отражающих общее «бремя» атеротромбоза [77, 78] и является независимым фактором риска ССЗ.

Так в исследовании А.Л. Комарова и соав. [68], проведенном на жителях центрального региона Российской Федерации, показана взаимосвязь высокого уровня Д-димера как независимого предиктора тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей.

В исследовании Aterogene [79], выполненном в 2006 году и включившем 1057 человек со стабильной ИБС такие показатели, как высокий уровень фибриногена, и Д-Димера оказались независимо связаны с риском сердечно-сосудистой смерти. У больных стабильной ИБС высокий уровень Д-димера в 1,27 раз увеличивал риск развития сердечно-сосудистой смерти (95%ДИ 1,04-1,55, $p < 0,001$), а высокий уровень фибриногена - в 1,29 раз (95%ДИ 1,09-1,53 $p < 0,001$).

Определение плазмина в крови невозможно из-за короткого периода полужизни и быстрого образования комплекса с альфа-2-антиплазмином. Поэтому содержание комплекса ПАП может косвенно отражать уровень плазминемии. В исследовании Aterogene [79] высокий уровень ПАП, так же как и высокий уровень Д-димера, фибриногена, ассоциировались с развитием сердечно-сосудистой смерти у больных со стабильным проявлением ИБС.

Таким образом, изучение маркеров свертывающей системы крови у больных стабильной ИБС, ассоциирующихся с риском развития неблагоприятных событий, приобретает важное клиническое значение.

Следует помнить, что значимость маркеров активации свертывающей системы крови и фибриногена, как самостоятельных предикторов ССЗ и обострений атеротромбоза имеет определенные ограничения. Это связано с тем, что активация свертывающей крови происходит при воспалительных, аутоиммунных процессах, при опухолевых заболеваниях, при травмах, при беременности, в пожилом возрасте, и при деструктивных процессах в различных органах и тканях (в т.ч. при инфарктах) [80].

Необходимо отметить, что и по данным некоторых авторов взаимосвязи между показателями системы гемостаза и ССО не обнаружено [81]. Также остается неясным вопрос о вкладе маркеров активации фибринолиза и других коагуляционных показателей в развитие кровотечений и так называемых прогноз определяющих негативных исходов, включающих тромбозы и крупные кровотечения, у больных ИБС, получающих ДАТТ в связи с плановым ЧКВ.

1.6 Фармакогенетика клопидогрела и исходы больных ИБС после ЧКВ

Клопидогрел является пролекарством. После всасывания препарата в кишечнике с помощью системы р-гликопротеина только 15% препарата подвергается метаболизму изоферментами системы цитохрома р450. В то время как 85% препарата инактивируется эстеразами плазмы крови. Активность клопидогрела зависит от уменьшения содержания активного метаболита в

плазме крови. Замедление метаболизма или нарушение процессов всасывания клопидогрела может приводить к его снижению. CYP2C19 – это изофермент, осуществляющий метаболизм многих лекарственных препаратов (барбитураты, флюканазол, омепразол, клопидогрел и пр.) [82].

Так называемые медленно функционирующие аллели CYP2C19*2 (636G>A; rs4986893) и CYP2C19*3 (681G>A; rs4244285) кодируют фермент, метаболизирующий клопидогрел, с ослабленной функциональной способностью. Снижение содержания активного метаболита в крови наблюдается у носителей полиморфизма ABCB1 C3435T, кодирующего белок р-гликопротеин, ответственный за всасывание клопидогрела в желудочно-кишечном тракте. Исследования [83, 84] установили зависимость носительства аллелей CYP2C19*2, *3 с риском развития ССО.

Носительство аллеля CYP2C19 *17 (C806T; rs12248560), соответствующее ускоренному метаболизму клопидогрела, способствует увеличению образования активного метаболита. Так по данным различных исследований [85-88], носительство аллеля CYP2C19*17 ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений, у больных получающих клопидогрел.

Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с развитием больших и малых кровотечений по классификации TIMI была обнаружена в исследовании D. Sibbing (2010г.), включившем 1524 пациентов с различными проявлениями ИБС, подвергнутых ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием. Различные проявления ОКС были у 11% больных. После ЧКВ все больные получали аспирин 100 мг два раза в сутки и клопидогрел 75 мг в 1 раз сутки. Кровотечения оценивались по классификации TIMI в течение 30 дней после проведения ЧКВ. Многофакторный анализ показал взаимосвязь между носительством генотипа CYP2C19*17 и риском больших и малых кровотечений (гетерозиготы: ОШ 1,85, (95% ДИ 1,19-2,86); гомозиготы: ОШ 3,41, (95% ДИ 1,42-8,17), p=0,006) [86].

По данным мета-анализа M. Zabalza (2012г.), включившем больных с различными проявлениями ИБС, получающих клопидогрел и аспирин, было

показано, что носительство аллеля CYP2C19*17 ассоциируется с риском развития больших кровотечений по классификации TIMI (ОР для гетеро - или гомозигот составил 1,26 (95% ДИ 1,05-1,5, $p=0,01$)) и снижает риск ССО (ОР 0,75, (95% ДИ 0,66 – 0,87, $p<0,001$)). Следует подчеркнуть, что риск развития тромбоза стента увеличивался у носителей аллеля CYP2C19*2 - ОР 2,24, (95% ДИ 1,52 – 3,3, $p<0,001$) [87].

Значимость аллеля, способствующего повышению активности CYP2C19 в отношении увеличения кровотечений и снижении ССО подтверждена в мета-анализе Y. Li и соав. [88], выполненном в 2011 году и объединившем 11 исследований. В исследование были включены 17302 пациента с различными проявлениями ИБС, которые находились на терапии аспирином и клопидогрелом. Риск развития геморрагических осложнений (по данным четырех исследований) увеличивался в 1,25 раз (95% ДИ 0,07 – 1,47, $p = 0,006$) у носителей аллеля CYP2C19*17. Частота ССО (нефатальный ИМ, ИИ, потребность в проведении повторной реваскуляризации и смерть) снижалась на 16% у носителей аллеля CYP2C19*17 – ОР 0,82 (95% ДИ 0,72 – 0,94, $p = 0,005$). Из ограничений данного мета-анализа следует сказать об использовании различных классификаций больших кровотечений в анализируемых исследованиях (TIMI, PLATO, GUSTO, CURE).

В мета-анализах, проведенных M.V. Holmes [89] и T. Bauer [90] и соавт., не обнаружено ассоциации между носительством аллеля CYP2C19*2 и риском ССО. Однако стоит отметить, что у носителей аллеля ослабленного метаболизма клопидогрела достоверно увеличивался риск тромбоза стента.

В 2014 году в Европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда [6] отражено мнение ряда экспертов о том, что генотипирование CYP2C19, так же как и исследование функции тромбоцитов на терапии клопидогрелом, может быть выполнено у больных высокого риска, имеющих тромбоз стента в анамнезе, низкую приверженность к лечению, при стентировании стЛКА. Однако рутинное определение полиморфизмов CYP2C19 и исследование

функции тромбоцитов у больных, получающих клопидогрел, перед и после выполнения планового ЧКВ не рекомендовано.

1.7 Взаимосвязь тромбозов и кровотечений у больных ИБС после ЧКВ

Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что больные с большими кровотечениями и тромбозами имеют одинаковые клинические факторы риска.

В 2011г. были опубликованы результаты крупного мета-анализа на данную тему, включившего данные трех крупных исследований: REPLACE-2, HORIZONS-AMI и ACTIVITY [20]. В мета-анализ включались пациенты как с ОКС без подъема сегмента ST (n=9134), с ОКС с подъемом сегмента ST (n=3349), так и больные со стабильным проявлением ИБС (n=4551). Всего было проанализировано 17034 больных ИБС, переживших выполнение ЧКВ и не имевших больших кровотечений в анамнезе. В течение всего периода наблюдения, который составил 1 год, регистрировались большие кровотечения согласно классификации TIMI, не связанные с операцией КШ [15]. Многофакторный анализ показал, что возраст >50 лет, женский пол, курение, уровень креатинина плазмы крови >1,0 мг/дл, использование блокаторов гликопротеиновых рецепторов совместно с гепарином или бивалирудином, клинический вариант течения ИБС (ОКС с подъемом или без сегмента ST), высокий уровень лейкоцитов ($>10 \times 10^9/\text{л}$) были независимыми предикторами больших кровотечений в течение 30 дней после ЧКВ. Частота всех случаев смерти в течение 1 года наблюдения после ЧКВ была достоверно выше при наличии таких клинических факторов как пожилой возраст (>50 лет), сахарный диабет, курение, повышенный уровень креатинина (>1,0 мг/дл), наличие ОКС, проведение операции КШ или ИМ в анамнезе, повышенный уровень лейкоцитов ($>10 \times 10^9/\text{л}$) и составила 2,9%. Монотерапия бивалирудином по сравнению с использованием нефракционированного гепарина совместно с блокаторами гликопротеиновых рецепторов также ассоциировалась с увеличением риска смерти. При этом наличие большого кровотечения по классификации TIMI в 4,89

раз увеличивало смертность в течение 1 года после ЧКВ (95% ДИ 3,61 – 6,63, $p < 0,001$).

Таким образом, многие факторы риска тромбозов и крупных кровотечений у больных переживших эндоваскулярное вмешательство на коронарных артериях совпадают.

1.8 Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС, после ЧКВ и опасность ее прерывания

Эксперты ЕОК по реваскуляризации миокарда 2014 года рекомендуют назначение аспирина и блокатора P_2Y_{12} -рецепторов всем больным ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST независимо от стратегии (инвазивная или консервативная) в течение года. Превосходство тикагрелора по сравнению с применением клопидогрела у больных ОКС сопряжено с меньшей частотой ССО (смерти от всех причин, ИМ, ИИ), без увеличения частоты крупных кровотечений [91].

У больных стабильной ИБС, после ЧКВ, в соответствии с рекомендациями ЕОК, РКО антитромбоцитарная терапия состоит из аспирина и клопидогрела [6,7].

Подавление функции тромбоцитов необходимо для профилактики процессов тромбообразования. Следует особо подчеркнуть, что одним из факторов риска повторных тромботических осложнений, в том числе в стентированном сосуде, является раннее прекращение применения ДАТТ. В данной ситуации огромную роль играют сроки прекращения/прерывания ДАТТ, клинический вариант течения ИБС (ОКС или стабильная ИБС) и характеристики самого стента (тип, покрытие). Кроме того, риск тромбоза стента увеличивается при уменьшении сроков прерывания ДАТТ после ЧКВ.

По данным регистра e-SELECT [92], опубликованном в 2011 году, показано, что раннее прекращение приема ДАТТ является значимым фактором риска тромбоза стента. В регистр было включено 15147 больных с различными проявлениями ИБС после успешно выполненных процедур ЧКВ с имплантацией

в большинстве процентов случаев стентов с лекарственным покрытием 1 поколения (Sirolimus). Различные проявления ОКС были у 44,0% больных, в 41,6% в случаях ангиопластика выполнялась в плановом порядке. Самая высокая частота тромбоза стента после прекращения приема аспирина и клопидогрела наблюдалась в первые 30 дней после ЧКВ и составила 22%. В дальнейшем в течение 31-180 дней и далее 181-360 дней частота развития тромбоза стента составила 0,8%. Среди основных причин временного прерывания или полного прекращения приема ДАТТ в первые 30 дней после ЧКВ были следующие: по рекомендациям врача, из-за ограниченных финансовых возможностей, из-за кровотечений, из-за проявления аллергических реакций или непереносимости, из-за проведения хирургических или стоматологических вмешательств.

В недавно опубликованном регистре PARIS [93] было показано, что ССО у больных с различными проявлениями ИБС (из них ОКС был в 40,9% случаев) после успешно выполненных процедур ЧКВ зависят от сроков прекращения ДАТТ. В регистр было включено 5018 больных после ЧКВ из 15-ти клиник США и Европы. Большинству (70,2%) больных были имплантированы стенты с лекарственным покрытием второго поколения (Everolimus, Zotarolimus). Риск развития комбинированной конечной точки, включающей смерть, тромбоз стента, ИМ и реваскуляризацию целевого сосуда в течение 2 лет наблюдения составил 1,41 (95% ДИ 0,94 – 2,12, $p = 0,1$) при прерывании ДАТТ, и 1,5 (95% ДИ 1,14 – 1,97, $p = 0,004$) при прекращении приема ДАТТ. В течение 7-ми дней после проведения ЧКВ риск развития комбинированной конечной точки при прекращении приема ДАТТ увеличивался в 7,04 раза (95% ДИ 1,14 – 1,97, $p < 0,0001$), в течение 8-30 дней – в 2,17 раза (95% ДИ 0,97 – 4,88, $p = 0,06$), в сроки более чем 30 дней – в 1,3 раза (95% ДИ 0,97 – 1,76, $p = 0,08$). В тоже время риск развития тромбоза стента увеличивался с 2,22 (95% ДИ 1,42 – 3,46, $p < 0,00001$) при прекращении ДАТТ в сроки более 30 дней до 18,25 (95% ДИ 8,34 – 39,95, $p < 0,0001$) при прекращении ДАТТ в течение первых 7-ми дней после ЧКВ. Таким образом, раннее прекращения приема ДАТТ (в течение первых 30-дней) является фактором риска развития ранних тромбозов стента, в то время как развитие

поздних тромбозов стента связывают с прекращением ДАТТ через 12 месяцев после ЧКВ.

В регистре J.P. Loh и соавт. [94] было проведено сравнение частоты ССО у больных ИБС после ЧКВ со стентированием стентами с лекарственным покрытием I и II поколения. У 46,5% больных, включенных в исследование, была нестабильная стенокардия, у 19,8% больных - ИМ, в 32% случаев ЧКВ проводилось в плановом порядке. В работе показано, что прерывание ДАТТ в сроки до 3-х месяцев («раннее» прерывание) ассоциировалось с увеличением частоты определенного/вероятного тромбоза стента по сравнению с группами больных, прекративших применение ДАТТ через 3-12 месяцев («позднее» прерывание), и группой больных, продолжающих принимать ДАТТ более 12 месяцев после ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием I-го поколения. Интересным является факт, у больных ИБС, после ЧКВ со стентированием стентами II-го поколения не было тромбозов стентов в группах раннего и позднего прерывания ДАТТ, а в группе больных продолжающих прием ДАТТ более 12 месяцев тромбоз стента встречался у 0,5% больных. В тоже время раннее прекращение применения ДАТТ ассоциировалось с увеличением частота ИМ, тромбоза стента, смерти от любых причин у больных ИБС, вне зависимости от поколения стента. Несмотря на то, что современные рекомендации ЕОК указывают на продолжительность ДАТТ у больных, стабильной ИБС, после ЧКВ равную 6 месяцам, продолжаются попытки увеличения ее длительности у стабильных больных.

Целью крупного проспективного многоцентрового исследования DAPT [95], включившего 9 961 больного ИБС (средний возраст 61,7 года, мужчин было 75%), подвергнутого ЧКВ, было изучение эффективности и безопасности продления ДАТТ более 1 года после ЧКВ со стентированием коронарных артерий. ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST был в 42,7% случаев, в 37,7% случаев ангиопластика выполнялась в плановом порядке. Более чем в половине случаев (59,9%) были имплантированы стенты с лекарственным покрытием 2 поколения (Everolimus, Zotarolimus). ДАТТ включала сочетание

ацетилсалициловой кислоты с клопидогрелом или прасугрелом. После 12 месяцев терапии аспирином и клопидогрелом 75мг/сут или прасугрелом 5-10 мг/сут пациенты, не имеющие ССО (ИМ, ИИ, тромбоза стента), повторных реваскуляризаций и больших, клинически значимых кровотечений и не прерывающие прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов более 14 дней, были рандомизированы двойным слепым методом в подгруппы продолжения лечения тиенопиридином (n=5020) или плацебо (n=4941) в течение последующих 18 мес. В работе было показано, что продление ДАТТ до 30 месяцев после ЧКВ ассоциируется со снижением риска развития не только тромбоза стента – ОР 0,29 (95% ДИ 0,17-0,48, $p<0,001$), но и риска ССО (смерть от любых причин, ИИ, ИМ) - ОР 0,71 (95%ДИ 0,59-0,85, $p<0,001$) несмотря на использование стентов разных поколений (Everolimus, Zotarolimus, Sirolimus и Paclitaxel) и разных блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов (клопидогрел и прасугрел). Таким образом, продление ДАТТ у больных с различными проявлениями ИБС после ЧКВ способствует снижению частоты тромботических осложнений не только в области проведенного эндоваскулярного вмешательства, но и в других сосудистых бассейнах. Возможно, применение ДАТТ, благодаря разным точкам приложения и механизмам действия антиагрегантов, является следствием не только уменьшения процессов тромбообразования в стентированном сегменте, но и воздействием на общее «бремя» атеротромбоза.

Имеются сведения, что около трети больных с документированным атеросклеротическим заболеванием имеют сопутствующие проявления атеротромботического поражения в двух и более сосудистых бассейнах. Так по данным российского эпидемиологического исследования AGATHA, включившего 484 пациента с атеросклеротическим поражением любой локализации выявлено, что 35,7% больных имели атеротромботическое поражение более чем в одном сосудистом бассейне [96].

Кроме того, по данным работы А.Л. Комарова и соавт., включившей 302 больных стабильной ИБС, после проведения планового ЧКВ показано, что суммарная частота всех тромботических осложнений составляет 4,8/100

человек/лет [5]. Принципиально важным результатом является то, что частота ангиографически подтвержденных осложнений в бассейне коронарной артерии, на которой выполнялось вмешательство, составила всего 1,2/100 человек/лет. Таким образом, больные со стабильным проявлением ИБС, после планового эндоваскулярного вмешательства, имеют достаточно высокую частоту тромботических осложнений, и в большинстве случаев в сосудах, неподвергшихся вмешательству.

Двойная антитромбоцитарная терапия в данном случае направлена не только на предотвращение тромбообразования в симптом-связанном сосуде, подлежавшем стентированию, но и оказывает системное действие, уменьшая активацию тромбоцитов. Поэтому назначение ДАТТ в течение более 12 месяцев после ЧКВ у больных со стабильным проявлением ИБС оправдано и патогенетически обосновано.

Следует иметь в виду, что на прогноз больных ИБС, после ЧКВ, оказывает влияние и длительность применения ДАТТ. Длительность антитромботической терапии при проведении эндоваскулярных вмешательств зависит от клинической ситуации (плановое или экстренное вмешательство), особенностей проведения ЧКВ (бифуркационное, множественное стентирование), типа стента, сопутствующих заболеваний и определяется после оценки риска развития геморрагических осложнений.

Увеличение длительности применения ДАТТ более 12 месяцев после ЧКВ было проанализировано в крупном мета-анализе [18], включившем в общей сложности около 32135 больных с различными проявлениями ИБС после проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием первого и второго поколения. Различные проявления ОКС отмечались более чем у 50% больных. Было показано, что прием ДАТТ в сроки 3-6 месяцев ассоциируется с увеличением частоты тромбоза стента, по сравнению с более продолжительным приемом ДАТТ (12 месяцев и более) – ОР 1,71, 95%ДИ 1,26-2,32, $p=0,001$. Относительный риск развития тромбозов стентов I поколения (Sirolimus и Paclitaxel) на фоне применения ДАТТ в течение 3-6 месяцев составил 3,94, (95%

ДИ 2,20–7,05), что было значительно выше, чем при использовании стентов II поколения (Everolimus, Zotarolimus) – ОР 1,54, (95%ДИ 0,96-2,47), $p=0,008$. Удлинение сроков приема ДАТТ более 12 месяцев ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений до 1,9%, против 1,2% в группе применения ДАТТ в течение 3-6 месяцев – ОР 0,63 (95%ДИ 0,52-0,75), $p<0,0001$.

Необходимо отметить, что в исследованиях DAPT, ISAR-SAFE, мета-анализе E.P. Navarese и соавт., удлинение сроков приема ДАТТ также ассоциировалась с увеличением частоты больших кровотечений [95, 97 98].

Хотя в исследование DAPT не включались больные, имеющие большие и клинически значимые кровотечения в течение 1 года приема ДАТТ, при этом частота кровотечений BARC 2-5 составила 5,6% в группе продления ДАТТ против 2,9% в группе больных, принимавших плацебо, $p<0,001$. Однако при рассмотрении по отдельности каждого типа кровотечений достоверных отличий по частоте встречаемости фатальных (BARC 5) кровотечений между сравниваемыми группами больных получено не было.

В исследовании ISAR-SAFE [97], включившем 4000 пациентов с различными проявлениями ИБС показано, что удлинение сроков ДАТТ до 12 месяцев после ЧКВ ассоциируется с увеличением частоты всех типов кровотечений по классификации BARC, по сравнению с приемом ДАТТ в течение 6-ти месяцев. Различные проявления ОКС были у 40% больных, у 48,1% больных была стабильная стенокардия напряжения, а в 11,1% случаев ангиопластика выполнялась по поводу безболевого ишемии миокарда. Более чем в половине случаев (63,6%) были имплантированы стенты с лекарственным покрытием II поколения (Everolimus, Zotarolimus). Частота кровотечений при кратковременном приеме ДАТТ в течение 6-ти месяцев по сравнению с более длительным приемом ДАТТ в течение 12 месяцев соответственно составила 1,4% против 2,8%, $p=0,002$.

Также по данным недавно завершившегося мета-анализа E.P. Navarese и соавт., включившего 32287 больных с различными проявлениями ИБС, после успешно выполненных ЧКВ показано, что применение ДАТТ в течение 12

месяцев по сравнению применением ДАТТ более 12 месяцев после ЧКВ увеличивает риск больших кровотечений по классификации TIMI – ОШ 1,62, (95% ДИ 1,26 – 2,09, $p < 0,0001$), и частоту всех случаев смерти, за исключением сердечно-сосудистой смерти – ОШ 1,3 (95% ДИ 1,02 – 1,66, $p = 0,03$) [98].

В рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2014 года говорится, что увеличение длительности ДАТТ более 12 месяцев у больных стабильной ИБС после проведения ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием может рассматриваться в отдельных случаях, при низком риске кровотечений и высоком риске тромбоза. Таким образом, при принятии решения о продлении ДАТТ свыше 12 месяцев после ЧКВ необходима тщательная индивидуальная оценка риска крупных геморрагических осложнений (BARC 2-5) у каждого пациента.

Несмотря на то, что около трети больных с различными проявлениями ИБС, принимающих аспирин и клопидогрел после ЧКВ имеют «надоедливые» (BARC 1) кровотечения [12], влияние малых кровотечений на прогноз изучено в меньшей степени. I Ven-Dog и соавт. в своей работе [12] обратили внимание на низкую приверженность к антитромбоцитарной терапии у больных с «беспокоящими» кровотечениями, к которым относились появление спонтанных и индуцированных травмой подкожных гематом, повышенная кровоточивость после порезов, при взятии анализа крови. По данным проведенного ими исследования показано, что 4,3% больных прекращают принимать клопидогрел, 2,0% больных – аспирин, а 0,61% больных – прекращают принимать одновременно клопидогрел и аспирин из-за наличия «беспокоящих» кровотечений, не имеющих самостоятельного клинического значения. При этом частота сердечно-сосудистых событий (все случаи смерти, ИМ и повторная реваскуляризация целевой коронарной артерии) у этих больных, имеющих малые кровотечения, была достоверно больше, чем у больных без малых кровотечений, и составила соответственно 9,4% против 6,7%, $p = 0,02$.

Таким образом, наличие кровотечения заведомо неблагоприятно влияет на прогноз, что в случае большого кровотечения может быть обусловлено

последствиями самого кровотечения, а в случае малого - отказом от дальнейшего использования антитромбоцитарных препаратов. Поэтому задачей нашей работы было охарактеризовать кровотечения, понять их причины, факторы риска и попытаться найти биохимические и генетические показатели, связанные с ними, а также оценить их влияние на прогноз больных ИБС, после проведения планового ЧКВ. В нашей работе мы попытались проанализировать клинические, генетические и коагуляционные показатели, которые могли оказать влияние на развития негативных исходов, включивших тромбозы, большие и клинически значимые кровотечения.

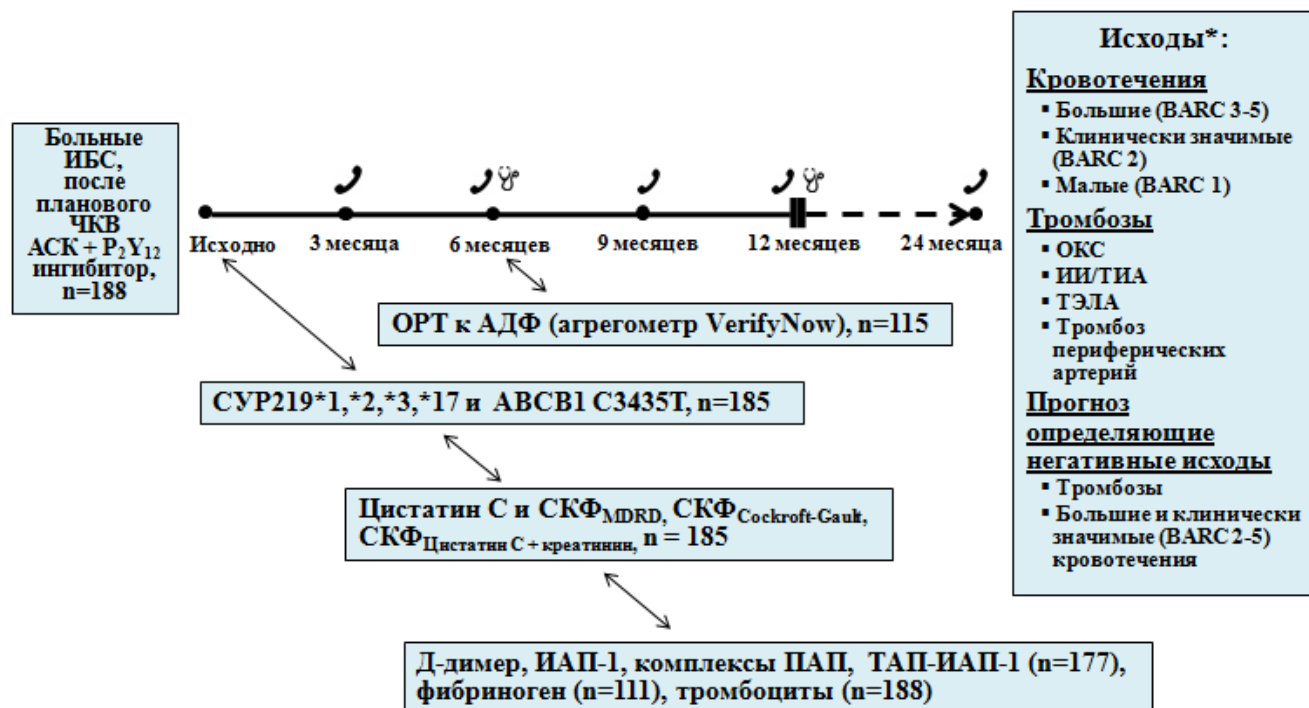
ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол исследования

В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включались больные со стабильной ИБС, находившиеся на стационарном обследовании и лечении в Институте клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Протокол исследования представлен на рисунке 1. Наблюдение за больными продолжалось в течение всего периода ДАТТ. Длительность периода наблюдения составила от 3-х месяцев до 2,1 лет (медиана - $1,1 \pm 0,3$ года).



* - при статистическом анализе учитывали только первый наступивший исход

Рисунок 1. Протокол исследования.

Всем больным было выполнено плановое ЧКВ со стентированием коронарных артерий. Процедуры коронарографии (КАГ) и ЧКВ проводились в лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения Института клинической

кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (руководитель - проф., д.м.н. Самко А.Н.).

Критериями исключения были следующие:

- невозможность назначения по каким-либо причинам ДАТТ (аспирин и блокатор P_2Y_{12} -рецепторов) на протяжении минимум 6-ти месяцев после процедуры ЧКВ;
- тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ≤ 6 месяцев назад;
- острый коронарный синдром, ИИ/ТИА ≤ 1 месяца назад;
- хирургические вмешательства, травмы ≤ 1 месяца назад;
- воспалительные, онкологические, системные аутоиммунные заболевания;
- ХБП IV-V стадия ($СКФ_{MDRD} < 30$ мл/мин/1,73м²), выраженная печеночная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функциональный класс (ФК) (NYHA), фракция выброса левого желудочка $\leq 30\%$;
- заболевания, требующие постоянного приема НПВС, глюкокортикоидов, пероральных антикоагулянтов;

На этапе включения в исследование проводились стандартные клинические анализы крови: измерение количества тромбоцитов, содержания креатинина, глюкозы, общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов (ТГ). Перед проведением планового ЧКВ изучались полиморфизмы генов, связанных с метаболизмом клопидогрела, коагуляционные показатели, было определено содержание цистатина С в плазме крови. Определение ОРТ к АДФ выполнялось при плановом визите через 6 месяцев после ЧКВ. Проводилась оценка факторов, влияющих на величину ОРТ к АДФ у исследуемых пациентов.

Стандартные инструментальные обследования, такие как электрокардиограмма (ЭКГ) в покое, эхокардиография сердца, суточное мониторирование ЭКГ, ультразвуковая доплерография брахиоцефальных

артерий и нагрузочные пробы были выполнены согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда [8].

При включении в исследование все пациенты находились на стандартной медикаментозной терапии согласно клиническим рекомендациям ЕОК и РКО по стабильной стенокардии напряжения 2013 года [99-101].

В качестве антитромботической терапии все больные принимали аспирин в дозе 75-100 мг в сутки. При отсутствии противопоказаний всем больным после ЧКВ был рекомендован прием аспирина в дозе 75-100 мг в сутки и клопидогрела – 75 мг в сутки в течение 12 месяцев, согласно рекомендациям ЕОК по реваскуляризации миокарда 2010 года, действовавшими на момент проведения исследования [8]. Если больной до проведения ЧКВ принимал тикагрелор 180 мг в сутки или празугрел 10 мг в сутки, то как во время, так и после эндоваскулярного вмешательства антитромбоцитарная терапия не менялась. При многососудистом стентировании или стентировании стЛКА/проксимальной трети ПНА, бифуркационном стентировании, у больных сахарным диабетом, носителей аллельных вариантов CYP2C19*2,*3 доза клопидогрела по решению лечащего врача могла быть увеличена до 150 мг в сутки на протяжении от 2-х и в ряде случаев 12 месяцев.

Все больные получали стандартную антитромботическую, гиполипидемическую, антиангинальную и гипотензивную терапию согласно рекомендациям ЕОК по стабильной стенокардии напряжения [99-101], рекомендациям по реваскуляризации миокарда [8]. Из антиангинальных препаратов назначались бета-блокаторы, пролонгированные формы антагонистов кальция, нитраты и их комбинации. Всем больным был рекомендован прием статинов в дозах, необходимых для достижения целевых значений ОХ, ЛПНП и ТГ. В качестве профилактики ССО пациентам по показаниям назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (и-АПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА). Кроме того, всем больным были даны стандартные рекомендации по режиму питания, прекращению курения и рекомендованы динамические физические нагрузки.

Всем больным перед проведением ЧКВ выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). В тоже время учитывались анамнестические данные о наличии язвенной болезни желудка (ЯБЖ) или язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК). В течение всего периода наблюдения регистрировались новые случаи развития обострений ЯБЖ/ЯБДПК, или эрозивного гастрита на фоне приема ДАТТ, учитывая гастропротекторную терапию.

Наблюдение за больными выполнялось в течение всего периода ДАТТ (медиана составила $1,1 \pm 0,3$ года). Телефонное анкетирование пациентов проводилось 1 раз в 3-4 месяца по специальным опросникам, выданным в стационаре, в которых были подробно описаны все возможные признаки кровотечений. Повторные плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 месяцев после проведения ЧКВ, или в более ранние сроки, при усугублении клинической картины стенокардии или появлении признаков кровотечения. При развитии больших кровотечений больные госпитализировались в специализированные профильные стационары по месту жительства. При усугублении течения стенокардии напряжения проводилась госпитализация в кардиологическое отделение по месту жительства, в некоторых случаях выполнялась повторная коронарография.

Работа выполнена в лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (руководитель – проф. д.м.н. Панченко Е.П.).

Конечные точки исследования. Анализировались следующие конечные точки:

1. **Кровотечения** по классификации BARC с выделением больших, клинически значимых (BARC типы 2-5) кровотечений и малых (BARC тип 1) кровотечений [15].
2. **Тромботические осложнения** включали ОКС (с подъемом или без подъема сегмента ST), ИИ, ТИА, периферический артериальный тромбоз и ТЭЛА. Отдельно оценивалось развитие тромбоза стента [102].

3. **Прогноз определяющие негативные исходы**, включившие одновременно все тромботические осложнения (ОКС, ИИ, ТИА, периферический артериальный тромбоз, ТЭЛА), а также большие и клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения.

Также учитывалась потребность в проведении повторной реваскуляризации в основных сосудистых бассейнах (включая случаи повторной реваскуляризации в бассейне коронарной артерии, на которой исходно выполнялось вмешательство), и внесердечная смерть, однако данные события отдельно не анализировались.

2.1.1 Определения исходов, учитывающихся в работе

1. **Кровотечения** (учитывались в соответствии с критериями BARC). Классификация была подготовлена международным академическим сообществом по кровотечениям и одобрена рабочей группой по Тромбозам ЕОК в 2011 году [15]. В соответствии с классификацией BARC выделялись следующие типы кровотечений:

- **BARC 0** – больные без геморрагических осложнений.
- **BARC 1** – малые кровотечения, не требующие обращения за медицинской помощью, не влияющие на состояние пациента и не увеличивающие сроки госпитализации и применения дополнительных методов обследования и лечения.
- **BARC 2** – клинически значимые кровотечения, не относящиеся к BARC 3-5, но потребовавшие обращения к врачу, проведения дополнительного обследования, в том числе выполнение гастро- и колоноскопии, компьютерной томографии и возможно применение нехирургических методов лечения (наложение давящей повязки, тугое тампонирование, локальное обкалывание области кровотечения), что могло приводить к коррекции и/или изменению сроков лечения и его интенсивности.

- **BARC 3-5 - большие кровотечения** со снижением гемоглобина на 3 г/дл и более, а также гемоперикард, интраокулярное, внутричерепное кровоизлияние, потребовавшие проведения гемотрансфузии, хирургического вмешательства (за исключением десневых, носовых, геморроидальных кровотечений, экхимозов), введения вазоактивных препаратов, а также фатальные кровотечения или кровотечения, связанные с операцией КШ.

2. Нестабильная стенокардия. Диагноз нестабильной стенокардии устанавливался на основании ухудшения клинического течения ИБС: появление стенокардии покоя, отчетливого учащения приступов или снижения функционального класса имеющейся ранее стабильной стенокардии напряжения, впервые возникшая стенокардия, а также возникновение ранней постинфарктной стенокардии в течение двух недель после ИМ.

3. Инфаркт миокарда. В соответствии с рекомендациями ЕОК 2012года [103], РКО по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы 2013года [104], диагноз ИМ устанавливался на основании динамики активности кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда и как минимум одного из следующих свидетельств ишемии миокарда: клинической картины, изменений ЭКГ, регистрации признаков потери жизнеспособного миокарда при использовании различных визуализирующих методик. Также диагноз перенесенного ИМ устанавливался при верификации на ЭКГ вновь возникших рубцовых изменений и выявлении зон нарушенной локальной сократимости при повторном проведении эхокардиографического исследования.

4. Тромбоз стента. Диагноз тромбоза стента диагностировался согласно ARC критериям, 2006 год [102].

Определенный тромбоз стента верифицировался при проведении КАГ и выявлении ангиографических признаков тромбоза, при патологоанатомическом подтверждении тромбоза стентированной коронарной артерии, или если имелись признаки недавнего тромбоза в образце ткани, полученной при тромбэктомии.

При этом обязательным было развитие у больного в течение 48 часов хотя бы одного из следующих признаков:

- возникновение клинических симптомов острой ишемии миокарда;
- появление новых изменений на ЭКГ, характеризующих возникновение острой ишемии миокарда;
- повышение и последующая нормализация маркеров повреждения миокарда, возникшая не во время ЧКВ.

Вероятный тромбоз стента устанавливался при возникновении внезапной смерти впервые 30 дней после проведения ЧКВ со стентированием или развитии ИМ в бассейне коронарной артерии, на которой исходно проводилось вмешательство, без ангиографического подтверждения тромбоза стента и в отсутствии любой другой явной причины.

В зависимости от времени возникновения тромбоза стента ARC группой утверждена следующая классификация:

- острый тромбоз стента – в течение 1-х суток после ЧКВ;
- подострый тромбоз стента – от 24-х часов до 30 дней;
- поздний тромбоз стента - после 30 дней;
- очень поздний тромбоз стента – после 1 года.

5. Ишемический инсульт. Диагноз устанавливался на основании клинической картины: наличие очаговых или общемозговых нарушений, которые развились внезапно и сохранялись не менее 24 часов или закончились смертью больного в эти или более ранние сроки вследствие острого нарушения мозгового кровообращения. Также в соответствии с рекомендациями [105], диагноз ИИ ставился вследствие развития острого клинически значимого повреждения головного мозга, подтвержденного данными томографического исследования у пациентов с быстро регрессирующими симптомами на срок менее 24 часов.

6. Транзиторная ишемическая атака. Диагноз ставился на основании клинической картины в виде преходящего эпизода неврологической дисфункции

до 1 часа, вследствие фокального повреждения головного мозга, спинного мозга или ишемии сетчатки без признаков развития острого инфаркта [105].

7. Тромбоз периферических артерий. Диагноз устанавливался на основании клинической картины критической ишемии артерий нижних конечностей или резкого снижения дистанции безболевой ходьбы, подтвержденной данными осмотра, ультразвукового исследования артерий нижних конечностей, ангиографическим исследованием.

8. Тромбоэмболия легочной артерии. Диагноз устанавливался на основании клинической картины шока, длительной гипотонии, одышки, кровохарканья, данных ЭКГ, эхокардиографии сердца и был подтвержден данными компьютерной ангиографии, перфузионной сцинтиграфии легких или ангиопульмонографии [106].

9. Потребностью в проведении повторной реваскуляризации считали плановое проведение реваскуляризации миокарда (КШ/ЧКВ), операции эндоартерэктомии/стентирования или шунтирование сонных артерий, или шунтирования/стентирования артерий нижних конечностей. Под полной реваскуляризацией миокарда понималось устранение гемодинамически значимого стеноза/окклюзии коронарной артерии, в сосудах диаметром более 1,5 мм.

10. Под внесердечной смертью понимали смерть от любых причин, не связанных с ССЗ. Диагноз устанавливали по данным патолого-анатомической документации, свидетельств о смерти или сообщений ближайших родственников.

2.2 Клиническая характеристика больных

В исследование было включено 188 больных (143 мужчины и 45 женщин) в возрасте от 34 до 85 лет со стабильной ИБС после проведения плановой процедуры ЧКВ. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Клиническая характеристика больных стабильной ИБС, получающих
ДАТТ после планового ЧКВ

Всего, n (%)	188 (100)
Возраст, лет ($M_{cp} \pm SD$)	61,4 $\pm$ 10,7
Мужчины /женщины , n	143/45
Социальные факторы • одинокое проживание, n (%) • высшее образование, n (%) • инвалидность, n (%)	18 (9,6) 85 (45,2) 37 (19,7)
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний • артериальная гипертензия, n (%) • сахарный диабет, n (%) • курение ▪ - в анамнезе, n (%) ▪ - в настоящее время, n (%) ▪ - общее количество, n (%) • n (%) больных, не достигших целевых значений ОХ и ЛПНП на момент включения в исследование (ОХ > 4,0 ммоль/л, ЛПНП > 1,8ммоль/л) • ожирение, n (%) • снижение СКФ_{MDRD} < 60 мл/мин/1,73м², n (%)	172 (91,4) 40 (21,3) 61 (32,4) 44 (23,4) 105 (55,8) 129 (68,6) 80 (42,6) 20 (10,6)
Ишемическая болезнь сердца • стабильная стенокардия ФК II – III, n (%) • безболевого ишемия миокарда, n (%) • ИМ в анамнезе, n (%) • КШ в анамнезе, n (%) • ЧКВ в анамнезе, n (%) • пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	167 (88,9) 21 (11,2) 116 (61,7) 21 (11,2) 46 (24,5) 11 (5,9)

Таблица 1 продолжение

• хроническая сердечная недостаточность (NYHA III), n (%) • блокада левой ножки пучка Гиса, n (%) • аневризма аорты, стеноз аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, n (%): ▪ стеноз аортального клапана I-II степени, n (%) ▪ аневризма грудного или брюшного отделов аорты, n (%) ▪ повторный ОКС в анамнезе (≥ 2 эпизодов), n (%)	10 (5,3) 6 (3,2) 47 (25,0) 12 (6,4) 7 (3,7) 34 (18,1)
Ишемическая болезнь мозга • ИИ/ТИА в анамнезе, n (%) • хирургическое вмешательство на сонных артериях в анамнезе, n (%)	13 (6,9) 5 (2,7)
Атеросклероз артерий нижних конечностей • перемежающаяся хромота, n (%) • хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	18 (9,6) 4 (2,1)
Эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта • ЯБЖ/ЯБДПК в анамнезе, n (%) • эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ, n (%)	23 (12,2) 25 (13,2)

Средний возраст больных составил $61,4 \pm 10,7$ лет, среди включённых пациентов преобладали мужчины – 76,1%. Из социальных факторов: инвалидность имели 19,7% больных, проживали в одиночестве 9,6%. Самым частым фактором риска ССЗ была артериальная гипертензия, которая регистрировалась у 91,4% пациентов, 32,4% больных имели курение в анамнезе. Сахарный диабет отмечался у 21,3% больных, ожирение было у 42,6%.

Большинство пациентов (88,9%) на момент включения в исследование имели стабильную стенокардию напряжения на уровне II-III ФК, 61,7% больных в прошлом перенесли ИМ, из них у 18,1% были повторные эпизоды ОКС в

анамнезе (≥ 2 эпизодов). Реваскуляризация миокарда в прошлом, до проведения настоящего исследования, отмечалась у 35,6% больных: у 11,2% была выполнена операция КШ, а у 24,5% больных - ЧКВ.

Нарушение функции почек со снижением СКФ менее 60мл/мин/1,73м² по формуле MDRD выявлено у 10,6% больных.

Аневризма грудного или брюшного отделов аорты или наличие стеноза аортального клапана I-II степени или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе было у 47 (25%) больных. Хронической сердечной недостаточностью III ФК (NYHA) страдали 5,3% больных. Инсульт или ТИА в анамнезе имели 6,9% больных, у 9,6% больных отмечалась клиника перемежающейся хромоты I-III стадии по классификации Фонтейна. Язвенную болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки имели 12,2% больных. Эрозивный гастрит в течение всего периода наблюдения на фоне приема ДАТТ был выявлен в 13,2% случаев.

2.3 Коронароангиографическая характеристика больных

Перед проведением КАГ и ЧКВ со стентированием коронарных артерий все больные подписали письменный вариант информированного согласия для проведения эндоваскулярного вмешательства. Эндоваскулярное вмешательство выполнялось по стандартному протоколу. Ангиографическая характеристика больных стабильной ИБС представлена в таблице 2.

Таблица 2

Данные КАГ больных стабильной ИБС

Характеристики пациентов, n=188	n, (%)
Сосудистый доступ, n (%): - радиальный	149 (78,8)
- феморальный	39 (20,7)
Количество пораженных сосудов, n (%): - один	57 (30,3)
- два	66 (35,1)
- три	65 (34,6)
Рестеноз в анамнезе, n (%)	13 (6,9)

Большинству больных (78,8%) КАГ с последующим проведением ЧКВ была выполнена радиальным доступом (таблица 3). Из 46 больных, имеющих ЧКВ в анамнезе, у трети больных (n=13) причиной проведения настоящего ЧКВ был гемодинамически значимый рестеноз. По данным КАГ частота выявления одно, двух и многососудистого поражения коронарного русла была примерно одинаковой и составила соответственно 30,3%, 35,1% и 34,6%.

Характеристика и особенности выполненного ЧКВ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика выполненного ЧКВ

Виды стентов (общее количество имплантированных стентов), n (%):	301 (100)
- стенты с лекарственным покрытием, n (%):	297 (98,7)
▪ Сиролимус	3 (1,0)
▪ Эверолимус	173 (57,5)
- биорастворимый стенты	4 (1,3)
▪ Зотаролимус	121 (40,2)
- стенты без лекарственного покрытия, n (%)	4 (1,3)
Среднее количество имплантированных стентов у одного пациента, n ($M_{cp} \pm SD$)	$1,6 \pm 0,9$
Средняя длина имплантированных стентов, мм ($M_{cp} \pm SD$)	$37,8 \pm 26,3$
Множественное стентирование (имплантация 2-х и более стентов) , n (%)	78 (41,5)
Резидуальный стеноз после ЧКВ, n (%)	20 (10,6)
Полная реваскуляризация, n (%)	91 (48,4)

Имплантация двух и более стентов была выполнена у 41,5% больных (в среднем $1,6 \pm 0,9$ стента на одного больного). В подавляющем большинстве случаев использовались стенты с лекарственным покрытием второго поколения: Xience/Promus (покрытие Everolimus) и Resolute (покрытие Zotarolimus) в 57,5%

и 40,2% случаев соответственно. Средняя длина имплантированных стентов на одного больного составила $(37,8 \pm 26,3)$ мм. Менее чем в половине случаев (48,4%) была выполнена полная реваскуляризация.

2.4 Медикаментозная терапия

Все больные получали медикаментозную терапию, согласно рекомендациями ЕОК, РКО по лечению больных стабильной ИБС и реваскуляризации миокарда [8, 99-101], действовавшими на момент проведения исследования.

Как указало в таблице 4, подавляющее большинство больных принимали бета-блокаторы и и-АПФ, (94,1% и 69,7% соответственно). Антагонисты кальция получали 33%, нитраты – 13,3% больных. Ингибиторы пренового насоса (ИПН) принимал 51 (27,1%) больной.

Все больные принимали аспирин в суточной дозе 75-100 мг. Большинство пациентов (76,6%) в течение всего периода наблюдения принимали клопидогрел в суточной дозе 75 мг, 25 человек (13,3%) получали удвоенную дозу клопидогрела в течение первых двух месяцев, а 9 больных (4,8%) на протяжении года. Пятеро больных, получивших удвоенную дозу клопидогрела в течение года, являлись носителями аллеля с ослабленной функциональной способностью фермента, метаболизирующего клопидогрел CYP2C19 *1/*2, четыре пациента имели генотип CYP2C19 *2/*17.

Девять больных в течение года после ЧКВ принимали тикагрелор, а один празугрел, среди них было девять носителей аллелей ослабленного метаболизма (CYP2C19*2,*3), а один пациент продолжал принимать тикагрелор в связи с перенесенным ИМ и ЧКВ за 1,5 месяца до включения в исследование.

Все больные принимали статины на момент включения в исследование, при этом 68,6% больных имели нецелевые значения липидов крови (ОХ > 4,0 ммоль/л, ЛПНП > 1,8 ммоль/л).

Всем больным после проведения ЧКВ было рекомендовано продолжать прием статинов в дозах, необходимых для достижения целевых значений ОХ, ЛПНП и ТГ. Регулярно продолжали принимать статины 92,6% больных.

Таблица 4

Медикаментозная терапия больных, после планового ЧКВ

Лекарственный препарат	Число пациентов, n (%)
Бета-блокаторы, n (%)	177 (94,1)
и-АПФ, n (%)	131 (69,7)
АРА, n (%)	34 (18,1)
Диуретики, n (%)	28 (14,9)
Нитраты, n (%)	25 (13,3)
Антагонисты кальция, n (%)	62 (33,0)
Статины, n (%)	174 (92,6)
Фибраты, n (%)	1 (0,5)
ИПН, n (%):	
- омепразол	20 (10,6)
- пантопразол, эзомепразол	31 (16,5)
Аспирин 75-100 мг/сут, n (%)	188 (100)
Клопидогрел 75 мг/сут в течение 12 месяцев, n (%)	144 (76,6)
Клопидогрел 150 мг/сут в течение 2 месяцев, n (%)	25 (13,3)
Клопидогрел 150мг/сут в течение 12 месяцев, n (%)	9 (4,8)
Тикагрелор 180 мг/сут в течение 12 месяцев, n (%)	9 (4,8)
Празугрел 20 мг/сут в течение 12 месяцев, n (%)	1 (0,5)

Фармакологическая поддержка ЧКВ.

Нагрузочная доза клопидогрела составляла 300 мг и назначалась за 6-12 часов до ЧКВ или 600 мг за 2 часа до процедуры ЧКВ. Если больной до проведения ЧКВ принимал тикагрелор 180 мг в сутки или празугрел 10 мг в

сутки, то как во время, так и после эндоваскулярного вмешательства антитромбоцитарная терапия не менялась.

Согласно рекомендациям РКО, ЕОК по реваскуляризации миокарда 2014 года, перед проведением ЧКВ всем больным вводился нефракционированный гепарин внутривенно, болюсно в дозе 70-100 Ед/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания (Activated Coagulation Time – АСТ). Оптимальный уровень АСТ - 300-350 секунд. В случае развития во время ЧКВ тромбоза стента, острой окклюзии коронарной артерии, феномена «no-reflow», вводился блокатор Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (монофрам) по стандартной схеме под контролем АСТ (оптимальный уровень 250 – 300секунд). В этом случае дозу нефракционированного гепарина снижали. При АСТ менее 200 секунд проводилось повторное болюсное введение гепарина в дозе 20 ЕД/кг с целью достижения АСТ более 200 секунд [6,7].

2.5 Осложнения во время планового ЧКВ

У десяти (5,3%) из 188 больных возникли осложнения во время ЧКВ: у двух больных развился острый тромбоз стента, потребовавший проведения повторного ЧКВ, и в одном случае введения монофрама и проведения тромбэкстракции, у трёх отмечалась диссекция коронарной артерии, у пяти - периоперационный ИМ вследствие дистальной эмболии коронарной артерии. Всего трём больным вводился ингибитор Пб/Ша - монофрам внутривенно, болюсно в дозе 0,25 мг/кг во время процедуры.

2.6 Методы исследования

Клинические методы исследования.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, определение социальных факторов (одинокое проживание пациента, уровень образования, наличие инвалидности), опрос больных с целью выявления основных факторов риска ССЗ (сахарный диабет, артериальная гипертония, курение, рост, вес), клиники ишемической болезни мозга и перемежающейся хромоты. Осмотр

больного включал аускультацию сердца и магистральных сосудов шеи, исследование периферической пульсации, измерение АД, лодыжечно-плечевого индекса систолического АД. Всем больным рассчитывали ИМТ, который определялся по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, (кг)}}{(\text{длина тела, м})^2}$$

Учитывалось значение ИМТ в соответствии с критериями ВОЗ:

- норма 18,5 – 24,9 кг/м².
- избыточная масса тела 25,0 – 29,9 кг/м²
- ожирение различной степени выраженности $\geq 30,0$ кг/м².

Диагноз ИБС верифицировался на основании клинической картины, анамнестических данных о перенесенном эпизоде ОКС, положительных результатов нагрузочных тестов, результатов предшествующих коронарографий, свидетельствовавших о наличии гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях и проведенных ЧКВ.

Диагноз ишемической болезни мозга подтверждался наличием ИИ / ТИА/ процедуры реваскуляризации в бассейне каротидных артерий в анамнезе, либо наличием стеноза брахиоцефальных артерий $\geq 50\%$ по данным дуплексного ангиосканирования.

Оценка степени недостаточности артериального кровоснабжения нижних конечностей проводилась в соответствии с классификацией Фонтена. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей устанавливали на основании клинической картины «перемежающейся хромоты», при снижении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) систолического АД менее 0,9, при наличии реваскуляризации/ампутации нижней конечности в анамнезе, либо стеноза магистральных артерий нижних конечностей $\geq 50\%$ по данным дуплексного ангиосканирования.

Во время включения пациентов в исследования учитывали наличие аневризмы аорты. Под аневризмой брюшного отдела аорты понималось расширение просвета аорты ≥ 30 мм в диаметре. Аневризмой грудного

(восходящего) отдела аорты считалось расширение просвета аорты ≥ 5 см у больных без синдрома дисплазии соединительной ткани [107].

Целевые значения липидов плазмы крови у больных очень высокого риска развития ССО на фоне приема липидснижающей терапии составляли для значений ОХ $\leq 4,0$ ммоль/л, для ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л [108].

Лабораторные методы исследования.

Биохимическое исследование крови. Кровь исследовали при поступлении в стационар после 12-ти часового голодания. У всех больных исследовали общий анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, гепатоспецифические ферменты), липидный профиль (ОХ, ЛПНП и ТГ).

Вычисление СКФ выполнялось с помощью формул Cockcroft-Gault (C&G), MDRD, и формулы с одновременным включением креатинина и цистатина С (Cre+CysC) (таблица 5).

Таблица 5

Формулы для расчета СКФ (C&G, MDRD, и (Cre+CysC))

Название	Формула
Клиренс креатинина (Ккр) _{C&G} (мл/мин), [109]	$\frac{(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}}{72 \times \text{креатинин сыворотки, мг/дл}} \times 0,85$ (для женщин)
СКФ _{MDRD} (мл/мин/1,73м ²), [110]	$175 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203} \times 0,742$ (для женщин)
СКФ _{Cre+CysC} (мл/мин/1,73м ²), [37]	$177,6 \times (\text{креатинин, мг/дл})^{-0,65} \times (\text{цистатин С, нг/мл})^{-0,57} \times (\text{возраст, годы})^{-0,20} \times 0,82$ (для женщин)

Взятие крови для определения уровня цистатина С проводилось накануне планового ЧКВ. Пробы крови брались из периферической вены системой Vacutainer, после чего кровь центрифугировалась (15 минут, 3000 оборотов). Полученная сыворотка сохранялась при -70°C до дальнейшего определения в

лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Определение проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реактивов Human Cystatin C ELISA (BioVendor, Чехия) на приборе Multiskan GO (Финляндия).

Исследование уровня креатинина и расчет СКФ с использованием формул (таблица 5) выполнено у всех больных, а содержание цистатина С определено у 177 пациентов.

Распределение значений креатинина имело неправильный характер, медиана составила - 76,3 мкмоль/л (70,0; 87,3), (минимум – 55,9 мкмоль/л, максимум – 157,3 мкмоль/л).

Распределение значений цистатина С приближалось к нормальному, медиана составила 871,0 нг/мл, интерквартильный размах 726,5 нг/мл – 992,6 нг/мл (минимум – 282,98 нг/мл, максимум – 2179,90 нг/мл) (рисунок 2).

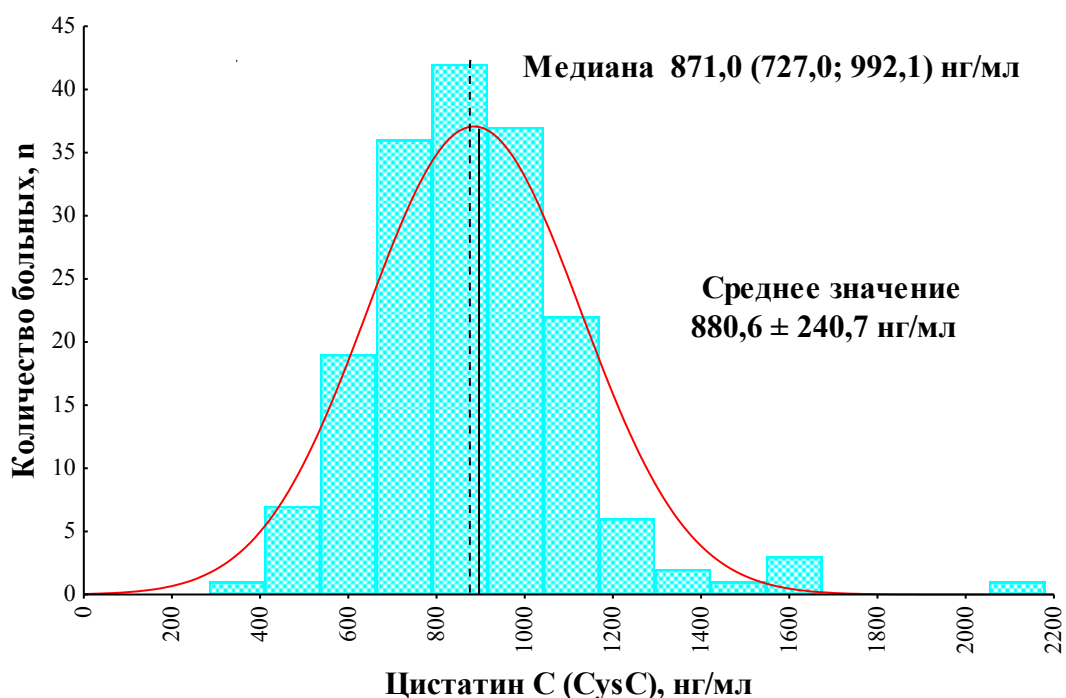


Рисунок 2. Распределение значений цистатина С в плазме крови у обследованных больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, n=177.

Из данных, представленных на рисунке 3 видно, что распределение значений клиренса креатинина и СКФ вычисленное с помощью формул Cockcroft-Gault (C&G), MDRD и Cre+CysC имело правильный характер.

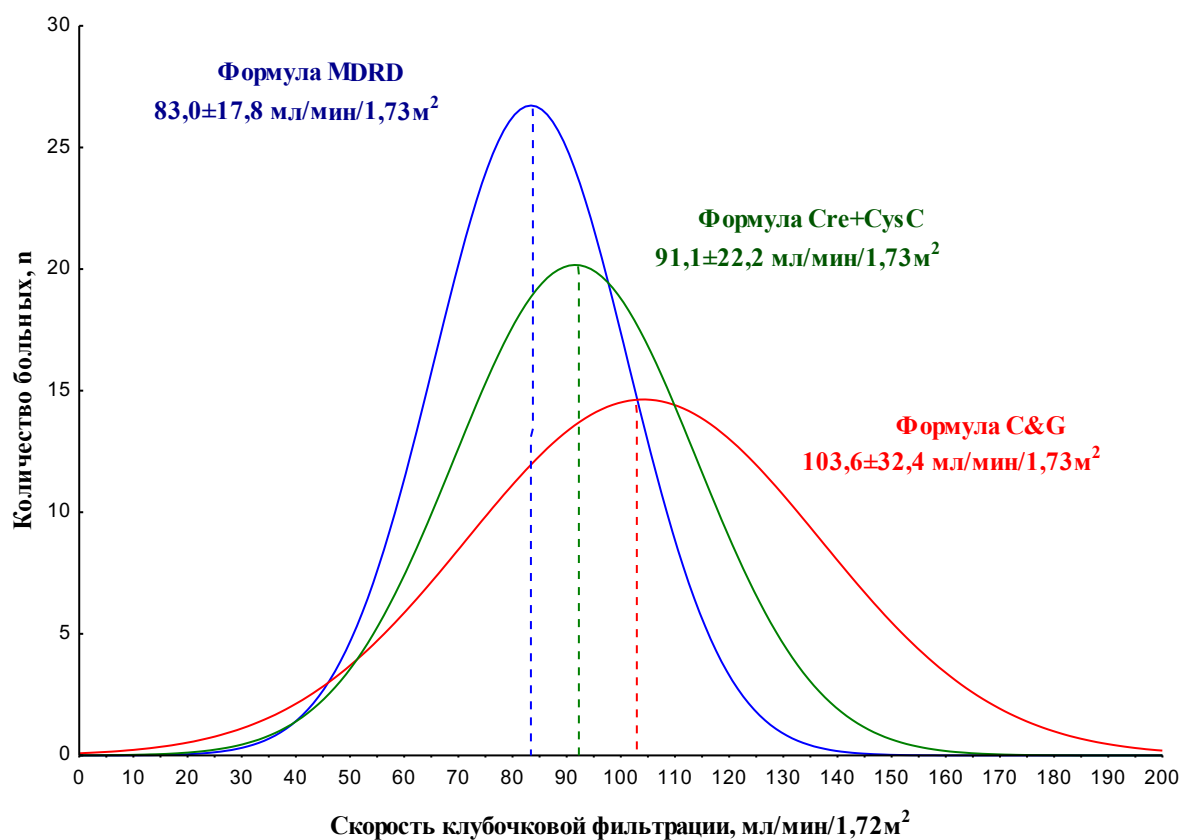


Рисунок 3. Распределение показателей скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формулам MDRD, Cockcroft-Gault (C&G) и Cre+CysC у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ.

Исследование коагуляционных показателей.

Исследование параметров системы гемостаза проводилось в лаборатории клинических проблем атеротромбоза ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ (заведующий лабораторией – проф., д.б.н. Добровольский А.Б.).

Исследование ОРТ к АДФ на терапии клопидогрелом проводили при плановом визите пациента в клинику на 6-м месяце регулярного приёма препарата. Исследование ОРТ выполнялось с использованием турбидиметрического метода и стандартных тест-картриджей в образцах цельной венозной крови, взятой вакутейнером, содержащим в качестве

консерванта 3,2% раствор цитрата натрия на агрегометре VerifyNowP₂Y₁₂ (Accumetrics, San Diego CA USA). Остаточная реактивность тромбоцитов выражалась в условных единицах реактивности P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, в т.н. P₂Y₁₂ reaction units (PRU).

Распределение величин ОПТ к АДФ у обследованных больных приближалось к нормальному. Среднее значение ОПТ составило $174,1 \pm 62,9$ PRU (минимум - 6 PRU, максимум - 306 PRU) (рисунок 4).

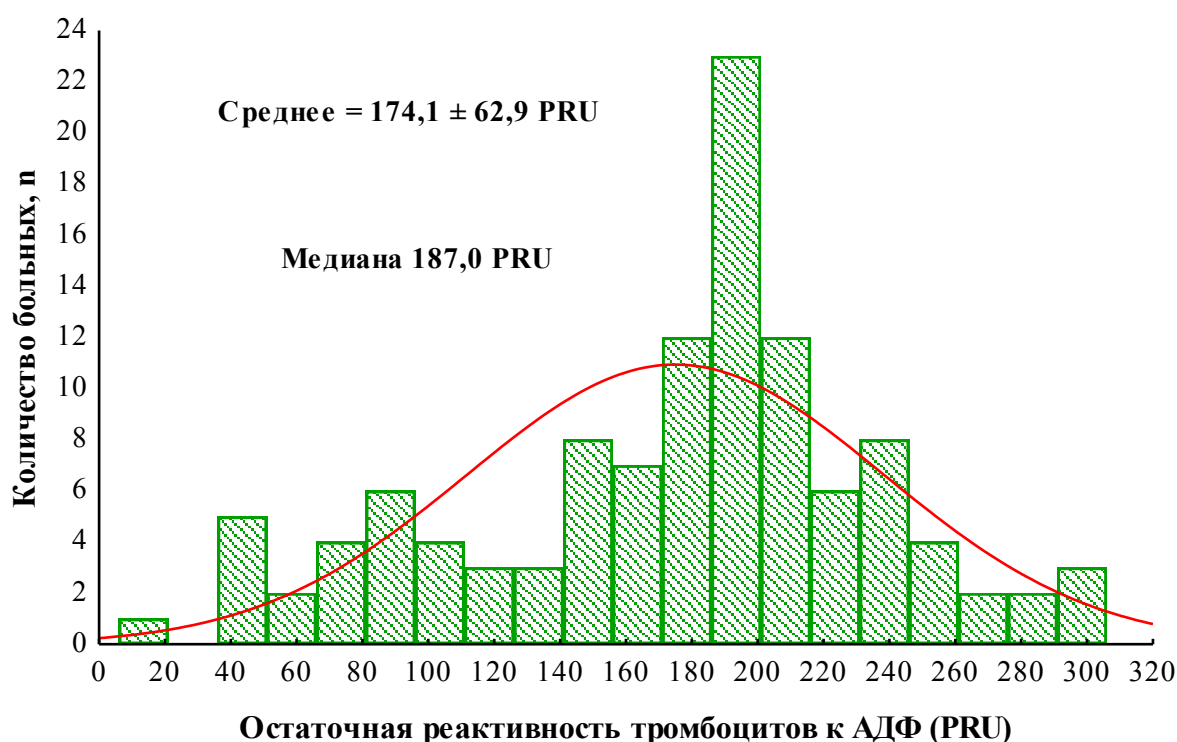


Рисунок 4. Вариабельность остаточной реактивности тромбоцитов к АДФ у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ, n=115.

Исследование маркеров активации фибринолиза (Д-димер, ИАП-1, комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1) проведено у 177 больных, уровень фибриногена измерен у 111 пациентов. Характеристика коагуляционных показателей представлена в таблице 6.

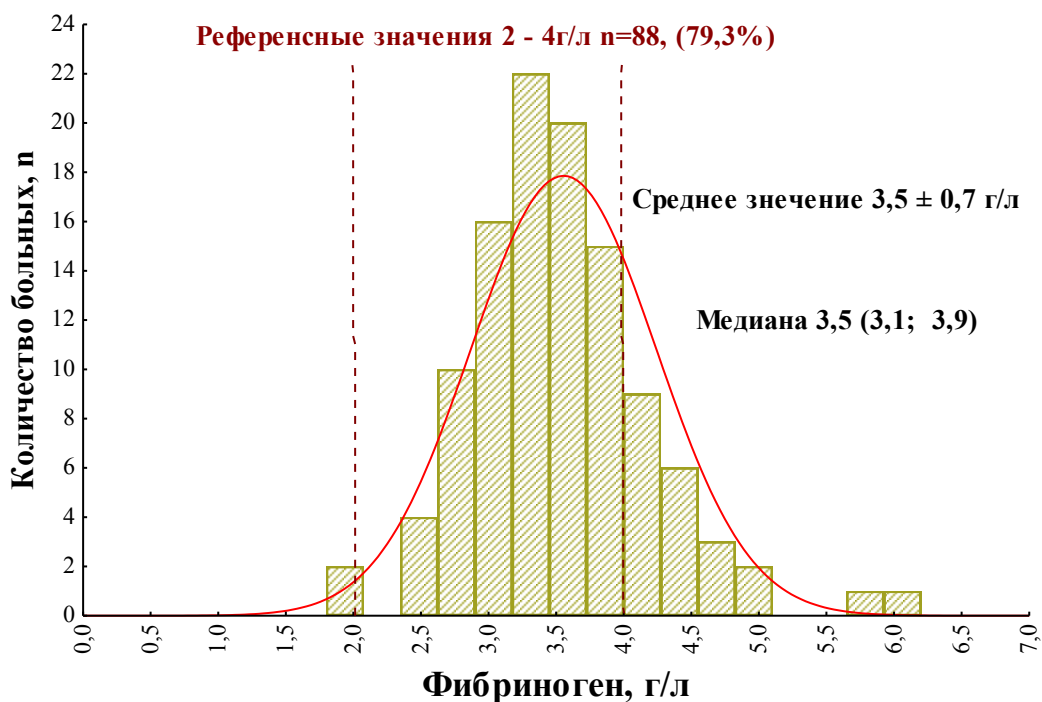
Определение уровней фибриногена проводилось по методу Клаусса с использованием набора реактивов STA-Fg (Diagnostica Stago, Франция).

Коагуляционные показатели у больных стабильной ИБС, получающих
ДАТТ

Показатель	n	Медиана (24-й, 75-й квартиль), Me (Q _n ; Q _в)	M _{ср} ± SD	Нормальный диапазон* показателя	Количество больных со значениями показателя в пределах нормального диапазона*, n (%)
Д-димер, нг/мл	177	412,1 (254,3; 647,7)	582,3 ± 548,3	< 400 нг/мл	n=85, (48,0%)
Комплекс ПАП, нг/мл	177	270,1 (172,5; 342,9)	323,3 ± 442,3	< 514 нг/мл	n=166, (93,8%)
Комплекс ТАП-ИАП-1, нг/мл	177	16,7 (13,9; 20,7)	18,4 ± 8,2	7 - 20 нг/мл	n=125, (70,6%)
ИАП-1, МЕ/мл	177	14,0 (6,2; 22,1)	16,2 ± 14,0	1 - 7 МЕ/мл	n=49, (27,7%)
Фибриноген, г/л	111	3,5 (3,1; 3,9)	3,5 ± 0,7	2 - 4 г/л	n=88, (79,3%)

Примечание: * - указанный производителем набора для определения показателя

Как показано на рисунке 5, распределение значений фибриногена приближалось к нормальному. Среднее значение составило $3,5 \pm 0,7$ г/л. У большинства (79,3%) больных содержание фибриногена находилось в пределах нормального распределения показателя (2 – 4 г/л), как показано в таблице 6.

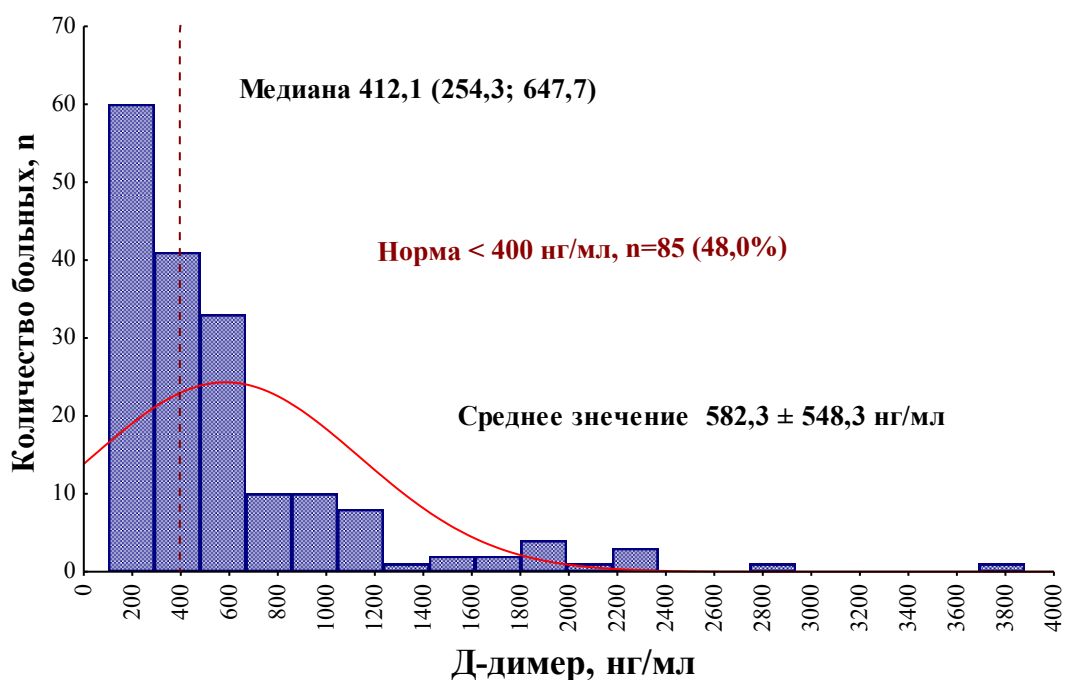


Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Фибриноген, г/л	1,8 - 3,0	3,1 - 3,4	3,5 - 3,6	3,7 - 4,0	4,1 - 6,2

Рисунок 5. Распределение содержания фибриногена у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ, n=177.

Определение уровня **Д-димера** проводилось методом ИФА с использованием набора Asserachrom D-Di, производства Diagnostica Stago (Франция). Связывающие антитела - F(ab')₂ фрагменты мышиных моноклональных антител (2F7) к Д-димеру человека, проявляющие - кроличьи антитела к фрагменту Д фибриногена человека, меченные пероксидазой.

Распределение Д-димера было резко скошено влево (рисунок 6). Медиана значений Д-димера составила 412,1 нг/мл (минимум – 102,1 нг/мл; максимум – 3880,3 нг/мл). Превышение нормы, указанной производителем было отмечено у 52% больных (таблица 6).

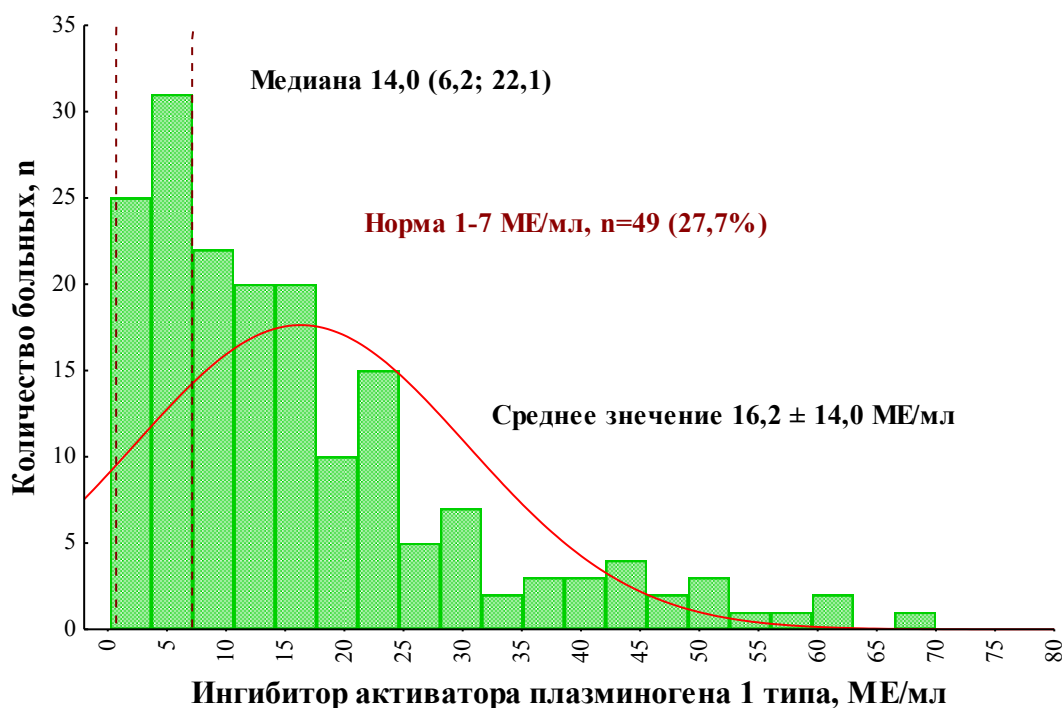


Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
Д-димер, нг/мл	≤236,1	236,2 - 315,6	315,7 - 497,2	497,3 - 783,5	783,6 - 3880,4

Рисунок. 6. Распределение содержания Д-Димера у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ, n=177.

Определение уровня **ИАП-1** проводилось методом ИФА с использованием набора Technozym PAI-1 Actibind ELIZA, производства Technoclone (Австрия). Для связывания ингибитора используется иммобилизованный на плашке ТАП, для проявления моноклональные антитела к ИАП-1, меченые пероксидазой.

Как показано на рисунке 7 распределение ИАП-1 носило неправильный характер и было резко скошено влево. Медиана для ИАП-1 составила 14,0 МЕ/мл, интерквартильный размах 6,2 МЕ/мл – 22,1 МЕ/мл. Более чем у половины (72,3%) больных значения ИАП-1 превышали верхний предел распределения показателя (таблица 6).

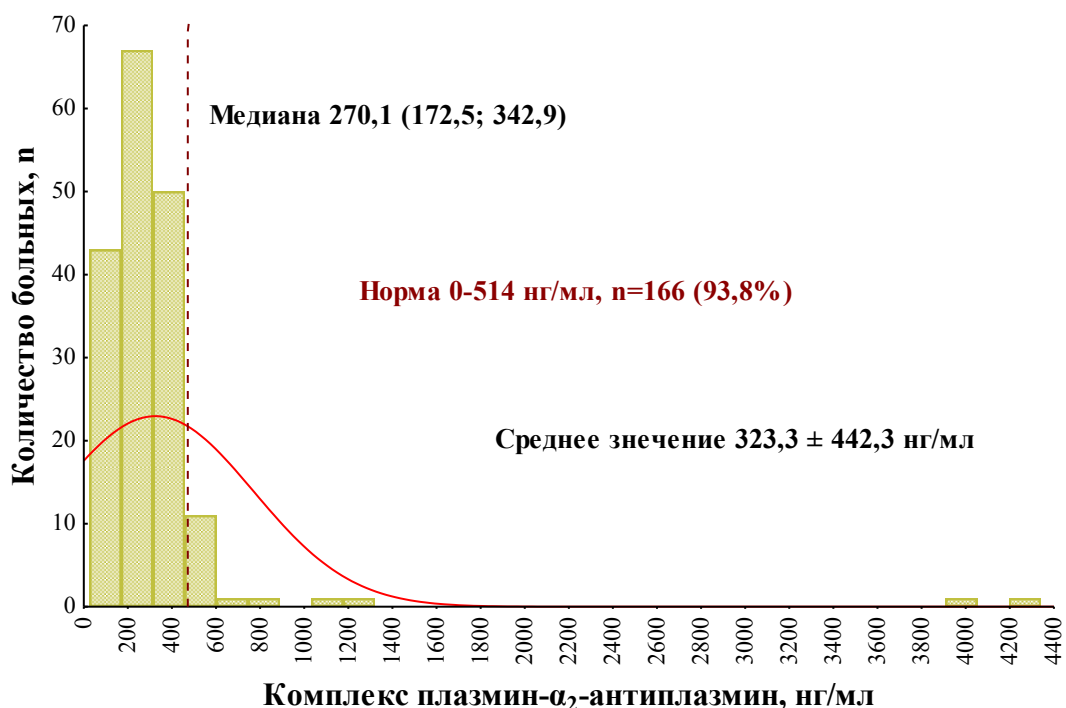


Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
ИАП-1, нг/мл	0,2 – 4,8	4,9 – 9,5	9,6 – 15,5	15,6 – 23,8	23,9 – 70,0

Рисунок 7. Распределение активности ИАП-1 у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ, n=177.

Комплекс ПАП определяли с использованием набора PAP Complex ELIZA методом ИФА, производства Technoclone (Австрия). Для связывания комплекса использовались моноклональные антитела, взаимодействующие с неоантигеном ПАП, для проявления антитела к плазминогену, меченные пероксидазой.

Распределение ПАП было резко скошено влево (рисунок 8). Медиана для комплекса ПАП составила 270,1 (172,5; 342,9) нг/мл. У большинства больных содержание комплекса ПАП находилось в пределах нормы, указанной производителем: 93,8% (таблица 6).

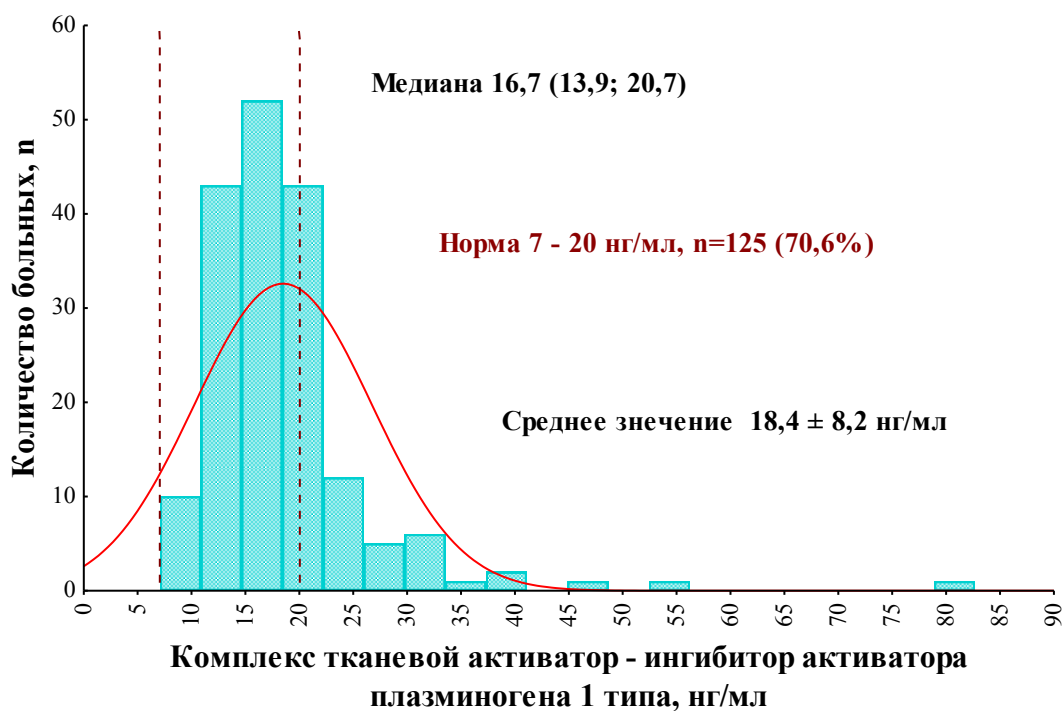


Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
ПАП, нг/мл	26,7 - 146,7	146,8 - 242,3	242,3 - 306,4	306,5 - 3 66,8	366,9 - 4340,1

Рисунок 8. Распределение комплекса ПАП у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ (n=177).

Комплекс ТАП-ИАП-1 - определяли с использованием набора t- PA/PAI-1 Complex ELIZA, производства Technoclone (Австрия) методом ИФА. Для связывания комплекса используются моноклональные антитела к ТАП человека, для проявления моноклональные антитела к ИАП-1, меченные пероксидазой.

Распределение ТАП-ИАП-1 было резко скошено влево, как показано на рисунке 9. Медиана для комплекса ТАП-ИАП-1 составила 16,7 (13,9; 20,7) нг/мл. У большинства больных содержание комплекса ТАП-ИАП-1 находилось в пределах нормы, указанной производителем и составило 70,6% соответственно (таблица 6).



Квинтили распределения	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
ТАП-ИАП-1, нг/мл	7,1–14,6	14,7–15,6	15,7–18,5	18,5–21,9	21,9–82,7

Рисунок 9. Распределение комплексов ТАП-ИАП-1 у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ (n=177).

Генетические методы исследования.

Исследование полиморфизмов генов, связанных со всасыванием клопидогрела в кишечнике (ABCB1 C3435T) и его метаболизмом в печени (CYP2C19 (*1,*2,*3,*17)) проводилось на базе ЗАО «НПФ ДНК-Технология» методами, основанными на аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из венозной крови проводилось с использованием комплекта реагентов «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» (ДНК-Технология), согласно инструкции.

Определение замен одиночных нуклеотидов ABCB1: 3435 C>T (Ile1145Ile), CYP2C19: 681 G>A *2 (Pro227Pro), CYP2C19: 636 G>A *3 (Trp212X), CYP2C19: -806 C>T *17 проводили методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes) [111, 112].

При идентификации замен одиночных нуклеотидов вначале проводили ПЦР с праймерами, общими для обоих вариантов последовательности, затем понижали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Определение генотипа проводили после ПЦР и гибридизации путем измерения уровня флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц. Исследование проводилось в режиме реального времени.

Условия реакции подбирали так, чтобы максимизировать разницу в температурах плавления совершенного и несовершенного дуплексов. Таким образом, если анализируемый образец содержал только один вариант последовательности, т.е. был гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы образующей совершенный дуплекс была существенно выше, нежели для пробы образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, температуры плавления были практически одинаковы.

ПЦР и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили на амплификаторе ДТпрайм (ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Россия). Состав буфера для проведения ПЦР: 74 мМ Трис-НСl pH 8,6, 15 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 1,5 мМ MgCl_2 , 0,0003% Tween-20, 0,0003% NP-40, 6,25% глицерин. Использовали следующий температурный режим амплификации: 94°C – 10 с, 64°C – 30 с в течение 50 циклов. После завершения амплификации реакционную смесь остужали до 25°C со скоростью 2°C/сек. Кривые плавления получали следующим образом: температуру реакционной смеси повышали с 25°C до 75°C с шагом 1°C, измеряя уровень флуоресценции на каждом шаге.

Для предотвращения неспецифического отжига праймеров и повышения чувствительности тест-систем использовали Taq-полимеразу блокированную специфическими антителами. Комплекс Taq-полимеразы и антител диссоциировал при температуре около 65°C, т.е. реакция амплификации стартовала в условиях благоприятных для специфического отжига праймеров.

При проведении генотипирования с применением разработанных тест-систем, для повышения достоверности полученных результатов, все образцы ДНК тестировали в двух повторах.

При проверке работоспособности созданных тест-систем, в качестве референсного метода определения генотипа образцов использовали автоматическое секвенирование ДНК по Сэнгеру. Секвенирование проводили на автоматическом секвенаторе ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) используя реактивы и рекомендации производителя. Секвенировали по пять образцов каждого генотипа по всем исследуемым полиморфизмам, определяя генотипы с помощью разработанных тест-систем.

Программное обеспечение, использованное в работе:

- Oligo. Позволяет подбирать праймеры к нуклеотидным последовательностям, а также рассчитывать приблизительную температуру отжига праймеров.
- Chromas. Позволяет переводить в текстовый формат хроматограммы, полученные в результате секвенирования.

Исследование полиморфных вариантов генов, кодирующих активность цитохрома р 450 CYP2C19 (*1,*2,*3,*17) проведено у 185 больных. Носительство аллелей ослабленного метаболизма фермента, метаболизирующего клопидогрел, CYP2C19*1/*2 и *2/*2 выявлено соответственно у 20,5 % и 1,6% больных. Аллель CYP2C19*1/*3 обнаружился у 0,5% больных. Гетерозиготные аллели усиленного метаболизма CYP2C19*17, приводящие к повышению активности цитохрома и ускорению метаболизма клопидогрела, обнаружены в 24,3% случаев, гомозиготные в 7,6% случаев. Одновременное носительство аллелей *2/*17 выявлено у 5,4% больных (рисунок 10).

Носительство гомозиготного полиморфизма гена р-гликопротеина ABCB1, снижающего скорость всасывания клопидогрела в кишечнике выявлено в 28,6% случаев, около половины больных (52,4%) являлись гетерозиготами.

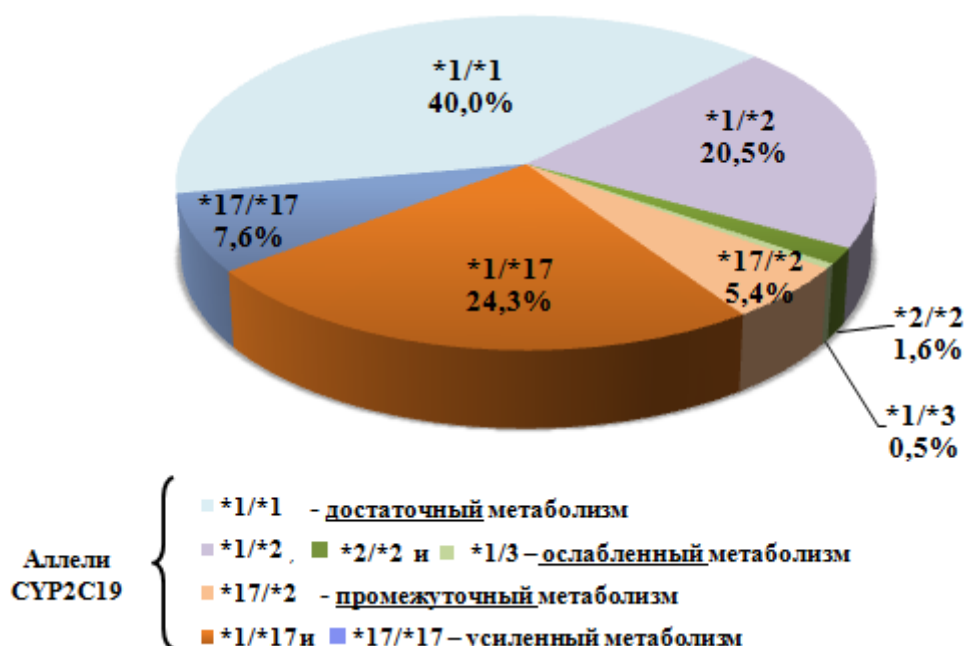


Рисунок 10. Частота встречаемости полиморфных вариантов CYP2C19*1,*2,*3,*17, n=185.

Инструментальные методы исследования.

Всем больным проводилась регистрация ЭКГ покоя в 12 отведениях на аппаратах CARDIOVIT AT-1 (Schiller AG, Швейцария) и MAC 500 (GE, США) в положении больного лежа на спине.

Для измерения ЛПИ систолического АД использовался доплеровский датчик Elite 100R (NICOLET VASCULAR INC, США). Тредмил-тест проводился по различным протоколам (R. Bruce, J. Naughton, Mod BRUCE) с использованием аппаратуры «Астрокард» ЗАО «Медитек» (Россия) [113].

Всем больным проводилось трансторакальная эхокардиография на ультразвуковых аппаратах SONOS 7500 (Philips, Германия) и Vivid 7 (GE, США) с частотой датчиков 2,5 и 3,5 мГц с ЭКГ синхронизацией в положении больного лежа на левом боку. Использовались стандартные эхокардиографические доступы: парастернальный по длинной оси ЛЖ и верхушечный 4-х камерный. Фракция выброса левого желудочка рассчитывалась по методу Simpson.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (общей сонной, наружной и внутренней сонной артерий, области бифуркации, подключичных и

позвоночных артерий с обеих сторон), а также артерий подвздошно-бедренного сегмента, и артерий нижних конечностей (по показаниям) осуществлялось на аппаратах EuVisor CHD (Philips, Германия) и SONOS 7500 (Philips, Германия) линейными датчиками 5МГц.

Рентгенконтрастная коронарная ангиография выполнялась в лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов лечения на аппаратах «Axiom Artis» (Siemens, Германия) и «Allura FD» (Philips, Германия) радиальным или феморальным доступами по методике Judkins [114] или Amplatz [115] диагностическими катетерами 5F, 6F (Boston Scientific). С целью визуализации коронарного русла вводили контрастное вещество (Оптирей, Тусо/Healthcare, США или Омнипак-350, Nycomed Amersham, Великобритания). Для каждого пациента изображения левой и правой коронарных артерий сохраняли на компакт диск (CD-R): минимум пять проекций для левой коронарной артерии и три – для правой коронарной артерии. В течение всего исследования регистрировали ЭКГ в 12 отведениях. Количественная оценка степени стенозирования артерии и протяженности стеноза проводилась визуально и с помощью программ «HICOR» (Siemens, Германия) и «Xceletra» (Philips, Нидерланды). При качественном анализе стенозов коронарных артерий использовалась ABC шкала [116]. Поражение коронарной артерии на 50-69% считали пограничным, $\geq 70\%$ или ствола ЛКА $\geq 50\%$ считалось гемодинамически значимым, изменения просвета коронарной артерии на 30% по диаметру считали неровностями контуров [117]. Также использовалась классификация атеросклеротического поражения коронарных артерий по количеству пораженных сосудов (одно-, двух - и трехсосудистое).

Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика проводилась радиальным или феморальным доступом по методу Gruentzig. Через интродьюсер проводили направляющий катетер Amplatz или Judkins размерами 6F – 7F. После проведения коронарного проводника вводили монорельсовый баллонный катетер в область стеноза коронарной артерии. Размеры баллона подбирались в соответствии с протяженностью стеноза и средним диаметром

непораженного сегмента коронарной артерии, примыкающего к месту стенозирования в соотношении 1:1. Середина баллона устанавливалась вместо максимального сужения. Дилатация проводилась давлением 6 - 18 атмосфер, продолжительность раздуваний была от 10 до 30 секунд. После преддилатации выполнялась имплантация стента. В подавляющем большинстве случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием второго поколения с лекарственным покрытием эверолимус (Xience/Promus) и зотаролимус (Resolute). Части пациентам выполняли прямое стентирование без преддилатации.

Диаметр стента подбирался в соотношении 1:1 к должному диаметру пораженного сегмента, определенному по исходной коронарографии. Использовались стенты длиной от 8 до 38 мм, диаметром от 2,25 до 4,0 мм. Стент имплантировался одной дилатацией под давлением 8 – 20 атмосфер в течение 30 секунд. При необходимости, для полного расправления стента с достижением максимального прилегания к сосудистой стенке, выполнялись последующие дилатации некомплаентными баллонными катетерами под давлением до 26 атмосфер. Проводилась контрольная КАГ в двух ортогональных проекциях.

2.7 Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программы STATISTICA 10,0, GraphPad Prism 5.0, а затем в системе SAS 6.12 (Statistical Analysis System). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Для оценки нормальности распределения всех непрерывных показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. Параметрические признаки описаны в виде среднего значения (M_{cp}) и стандартного отклонения (SD). Непараметрические количественные признаки приведены в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (Q_H) - 25-й квартиль и (Q_B) - 75-й квартиль. Данные, соответствующие нормальному распределению, анализировались с

использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ непараметрических показателей двух независимых групп по одному признаку выполнен с использованием критериев Мана-Утни, точного критерия Фишера (двусторонний вариант), классического критерия χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса.

Для расчёта оптимального значения величины OPT («отрезной точки») использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), с построением ROC-кривой и вычислением площади под ROC-кривой. Критерием поиска «отрезной точки» являлся выбор максимальной суммарной чувствительности и специфичности исследуемой модели.

Однофакторный и многофакторный анализ проводились с помощью метода логистической регрессии. При выполнении процедуры логистической регрессии использовался прямой метод пошагового включения переменных (Forward). Статистически значимыми считали значения при $p < 0,05$.

Процедура многофакторного анализа написана руководителем лаборатории биостатистики ФГБУ ГНИЦПМ МЗ РФ кандидатом физико-математических наук А.Д. Деевым.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Характеристика исходов у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ

Исходно в исследование был включен 191 больной. Наблюдение за больными продолжалось в течение всего периода ДАТТ. Длительность периода наблюдения составила от 3-х месяцев до 2,1 лет, в среднем - $1,1 \pm 0,3$ года. На рисунке 11 представлены результаты наблюдения за больными ИБС, включенными в исследование.

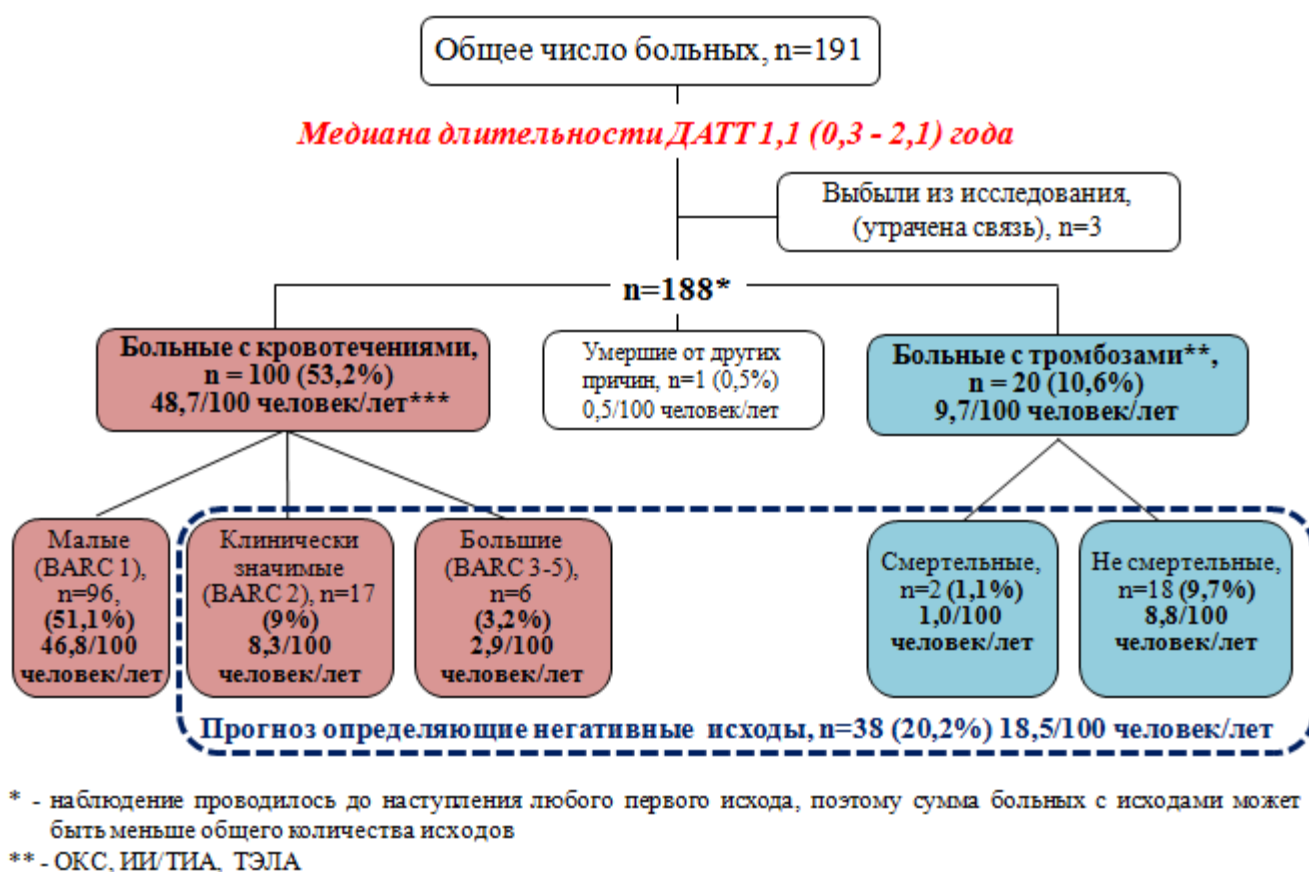


Рисунок 11. Исходы больных стабильной ИБС, после планового ЧКВ в течение всего периода ДАТТ.

Учитывая, что больные наблюдались разное количество времени (от 3-х месяцев до 2,1 лет), частота тромботических и геморрагических осложнений была рассчитана на 100 человек/лет (ч/лет).

За весь период наблюдения с тремя пациентами связь была утеряна, поэтому дальнейшему анализу были подвергнуты 188 больных. Характеристика случившихся кровотечений и тромботических осложнений у 188 больных стабильной ИБС представлена в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика исходов у больных стабильной ИБС после планового ЧКВ

Характеристика исходов	n=188 (100%)	100 Человек/лет
Кровотечения (по классификации BARC 2011г.)	100 (53,2%)	48,7/100
• Большие (BARC 3-5) кровотечения	6 (3,2%)	2,9/100
• Клинически значимые (BARC 2) кровотечения	17 (9,0%)	8,3/100
• Малые (BARC 1) кровотечения	96 (51,1%)	46,8/100
• Большие и клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения	22 (11,7%)	10,7/100
Тромботические осложнения	20 (10,6%)	9,7/100
• ОКС	16 (8,5%)	7,8/100
- обусловленный определённым/ вероятным тромбозом стента	5 (2,7%) 1 (0,5%)	2,4/100 0,5/100
• ИИ /ТИА	4 (2,1%)	1,9/100
• ТЭЛА	1 (0,5%)	0,5/100
Прогноз определяющие негативные исходы (большие, клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения и тромботические осложнения)	38 (20,2%)	18,5/100
Повторная реваскуляризация в целевой коронарной артерии	5 (2,7%)	2,4/100

За период наблюдения кровотечения случились у 100 (53,2%) больных, что составило 48,7/100 ч/лет. **Большие (BARC 3-5) кровотечения** были у 6 (3,2%) больных. Среди больших кровотечений было два желудочно-кишечных кровотечения, потребовавших экстренной госпитализации и эндоскопического лечения, одна пульсирующая гематома со снижением гемоглобина на 3 г/дл, одно носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации и проведения задней тампонады носа с последующим снижением гемоглобина на 3 г/дл, одно внутримозговое кровоизлияние в кавернозную гемангиому продолговатого мозга, один геморрагический инсульт.

Клинически значимые (BARC 2) кровотечения, потребовавшие обращения за медицинской помощью случились у 17 (9,0%) больных. Среди клинически значимых кровотечений отмечались: кровоизлияние в склеру глаза (n=2), спонтанное кровотечение из ушной раковины в сочетании с кровоизлиянием в склеру глаза (n=3), геморроидальные кровотечения (n=3), кровянистые выделения из уретры (n=2), метроррагии (n=2), обильные носовые кровотечения, потребовавшие в одном случае проведения коагуляции слизистой оболочки носа (n=2), появление спонтанных и индуцированных гематом размером более 15см (n=1), микрогематурия - (n=2).

Самыми частыми были **малые (BARC 1) кровотечения**, они отмечались у 96 (51,1%) из обследованных пациентов и составила 46,5/100 человек/лет. Малые кровотечения были представлены спонтанными и индуцированными травмой подкожными гематомами (n=26), кровоточивостью десен (n=4), повышенной кровоточивостью после порезов в результате бритья (n=4), и при взятии анализа крови (n=5), эпизодическим появлением нескольких капель крови в кале (n=4), у 53 больных были различные сочетания малых кровотечений, в том числе у 15 пациентов совместно с носовыми кровотечениями.

На рисунке 12 представлена структура кровотечений по классификации BARC у больных ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ.

У 19 больных отмечались различные сочетания кровотечений: 15 больных имели одновременно клинически значимое и малое кровотечение, трое – большое и малое кровотечение, а у одного отмечалось развитие большого и клинически значимого кровотечения. Клинически значимые или большие (BARC 2-5) кровотечения случились у 22 (11,7%) больных.

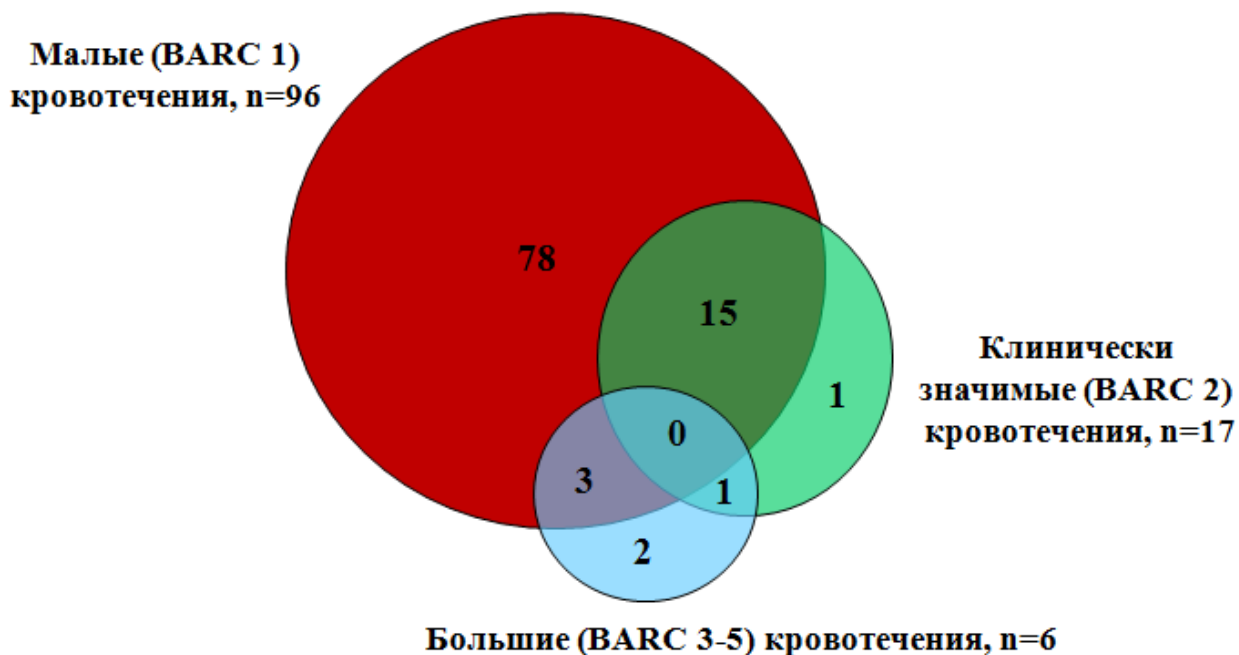


Рисунок 12. Структура кровотечений у больных стабильной ИБС, принимающих ДАТТ после планового ЧКВ.

За период наблюдения тромботические осложнения были зарегистрированы у 20 (10,6%) больных, что составило 9,7/100 ч/лет. Наиболее часто встречались различные проявления ОКС (n=16), среди которых были тромбозы стента (5 определённых и 1 вероятный) по критериям ARC [102]. Среди всех тромбозов стентов было два острых тромбоза стента при проведении ЧКВ, один подострый тромбоз стента на фоне отмены тикагрелора, два поздних и один очень поздний тромбоз стента, который произошёл через 14 месяцев после ЧКВ. Из 16 больных с ОКС: 4 пациента перенесли ИМ с зубцом Q, который у двух больных закончился летально, 4 больных - ИМ без зубца Q, 8 пациентов - нестабильную стенокардию. За период наблюдения случилось также

два ИИ, две ТИА и одна ТЭЛА. У одного пациента отмечалось одновременно возникновение ТИА и ТЭЛА.

Таким образом, частота фатальных и нефатальных тромботических осложнений составила 10,6% (9,7/100 человек/лет) у больных ИБС, после проведения планового ЧКВ.

Четверо больных с тромбозами одновременно отметили появление кровотечений BARC 2-5, среди которых у двоих больных кровотечения появились раньше, чем произошёл тромбоз, а у остальных тромбоз предшествовал кровотечению.

Прогноз определяющие негативные исходы, включившие одновременно большие (BARC 3-5), клинически значимые (BARC 2) кровотечения и все тромботические осложнения отмечались у 38 (20,2%) больных, что составило 18,4/100 человек/лет.

При статистической обработке полученных результатов учитывалось наступление только первого исхода, повторные события не анализировались.

За время наблюдения всего умерло 3 пациента: один от демиелинизирующего заболевания (синдром Гийена-Барре), двое больных от ОКС, причиной которого в обоих случаях послужил тромбоз стента.

Потребность в проведении повторной плановой реваскуляризации возникла у 20 больных. У 16 больных в связи с усугублением клинической картины стенокардии и/или по ангиографическим показаниям выполнено повторное ЧКВ с установкой стентов, среди которых пятерым больным выполнено ЧКВ со стентированием в целевой коронарной артерии (артерии, на которой исходно выполнялось вмешательство). У одного пациента была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования. У трёх пациентов выполнены операции на сонных артериях: двум пациентам была выполнена каротидная эндартерэктомия, одному – сонно-подключичное шунтирование. Данные события не учитывались как прогноз определяющие негативные исходы и отдельно не анализировались.

3.2 Кровотечения у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ

Как было отмечено в таблице 7, кровотечения случились у 100 (53,2%) больных, что составило 48,7/100 ч/лет. Большие (BARC 3-5) кровотечения были в 3,2% (2,9/100 ч/лет) случаев. Клинически значимые (BARC 2) кровотечения произошли в 9% (8,3/100 ч/лет) случаев. Малые (BARC 1) кровотечения были самыми частыми и отмечались в 51,1% (46,8/100 ч/лет) случаев.

Мы провели поиск связи клинических, коагуляционных и генетических показателей с кровотечениями. Отдельно были проанализированы больные с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями, и больные с малыми (BARC 1) кровотечениями.

3.2.1 Поиск показателей, связанных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями

Большие (BARC 3-5) и клинически значимые (BARC 2) в течение всего периода ДАТТ случились у 22 (11,7%) больных, что составило 10,7/100 ч/лет. Эти пациенты были сравнены по основным показателям с больными без кровотечений (BARC 0).

Клинические показатели.

В таблице 8 представлены клинические показатели, связанные с развитием больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений.

Показателями, достоверно чаще встречающимися у больных с кровотечениями BARC 2-5 оказались женский пол, одинокое проживание, нерегулярный прием аспирина и блокатора P_2Y_{12} -рецепторов, прием омепразола в связи с наличием ЯБЖ или ЯБДПК анамнезе. Под «нерегулярным приемом» подразумевались неоднократные пропуски ≥ 3 -4-х дней или прекращение приема препарата по различным причинам.

Клиническая характеристика больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями в период наблюдения

Исход Показатель	Больные с большими и клинически значимыми кровотечениями		p*
	Да (BARC 2-5), n = 22	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Возраст, лет ($M_{cp} \pm SD$)	66,3 $\pm$ 9,2	61,4 $\pm$ 10,7	0,07
Женский пол, n (%)	12 (54,5)	11 (12,5)	0,001
Одинокое проживание, n (%)	7 (31,8)	9 (10,2)	0,04
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний			
Артериальная гипертония, n (%)	22 (100)	81 (92,1)	НД
Курение, n (%)			
- в анамнезе	7 (31,8)	33 (37,5)	НД
- в настоящее время	6 (27,3)	23 (26,1)	НД
- общее количество	8 (36,4)	56 (63,6)	НД
Сахарный диабет, n (%)	5 (22,7)	20 (22,7)	НД
Глюкоза, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	5,7 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 0,8	НД
ОХ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	5,1 $\pm$ 1,3	4,8 $\pm$ 1,2	НД
ЛПНП, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	2,8 $\pm$ 1,2	3,0 $\pm$ 1,0	НД
ТГ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	2,0 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 0,6	0,1
Ожирение, n (%)	9 (40,9)	36 (40,9)	НД
Ишемическая болезнь сердца			
Стабильная стенокардия ФК II – III, n (%)	21 (95,5)	77 (87,5)	НД
ИМ в анамнезе, n (%)	13 (59,1)	55 (62,5)	НД
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (36,4)	16 (18,2)	0,2
ХСН (NYHA III), n (%)	0 (0)	4 (4,5)	НД
КШ в анамнезе, n (%)	2 (9,1)	15 (17,0)	НД
Аневризма аорты, стеноз аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, n (%)	8 (36,4)	23 (26,1)	НД

Таблица 8 продолжение

Исход Показатель	Больные с большими и клинически значимыми кровотечениями		p*
	Да (BARC 2-5), n = 22	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Ишемическая болезнь мозга			
ИИ /ТИА в анамнезе , n (%)	1 (4,5)	8 (9,1)	НД
Хирургическое лечение сонных артерий в анамнезе, n (%)	0 (0)	4 (4,6)	НД
Атеросклероз артерий нижних конечностей			
Перебегающая хромота, n (%)	1 (4,5)	10 (11,4)	НД
Хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	0 (0)	3 (3,4)	НД
Медикаментозная терапия			
Прием тикагрелора, n (%)	0 (0)	3 (3,4)	НД
Нерегулярный прием аспирина, n (%)	5 (22,7)	3 (3,4)	0,006
Нерегулярный прием блокатора P ₂ Y ₁₂ -рецепторов, n (%)	5 (22,7)	4 (4,5)	0,01
Прием антагонистов кальция, n (%)	10 (45,4)	26 (29,5)	НД
Прием бета-блокаторов, n (%)	21 (95,4)	86 (97,7)	НД
Прием нитратов, n (%)	3 (13,6)	12 (13,6)	НД
Прием диуретиков, n (%)	3 (13,6)	15 (17,0)	НД
Прием и-АПФ, n (%)	16 (72,7)	58 (65,9)	НД
Прием АРА, n (%)	4 (18,2)	19 (21,6)	НД
Прием омепразола, n (%)	8 (36,4)	6 (6,8)	0,02
Прием ИПН (пантопрозол, эзомепразол), n (%)	5 (22,7)	16 (18,2)	НД
Эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта			
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ, n (%)	6 (27,3)	11 (12,5)	0,15
ЯБЖ / ЯБДПК в анамнезе, n (%)	7 (31,8)	9 (10,2)	0,03

Примечание: * - недостоверно (НД), значения p (статистическая значимость) > 0,2.

Нерегулярный прием аспирина и клопидогрела отмечен у 22,7% больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями, в то время как среди больных, переживших период наблюдения без кровотечений, только 3,4% больных нерегулярно принимали аспирин - $p=0,006$, и 4,5% - клопидогрел, $p=0,01$. По другим клиническим показателям различий в сравниваемых группах обнаружено не было.

Показатели, характеризующие функцию почек.

В таблице 9 представлены изученные показатели, характеризующие функцию почек у больных с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0).

Таблица 9

Функция почек у больных с большими и клинически значимыми кровотечениями (BARC 2-5)

Исход Показатель	Больные с большими и клинически значимыми кровотечениями		p
	Да (BARC 2-5), n = 22	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Цистатин С, нг/мл ($M_{cp} \pm SD$)	979,9 $\pm$ 337,2	869,0 $\pm$ 216,3	0,2
Креатинин, мкмоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	83,2 $\pm$ 23,05	79,3 $\pm$ 13,7	НД
Кк _{С&G} , мл/мин, ($M_{cp} \pm SD$)	88,4 $\pm$ 29,1	107,4 $\pm$ 32,6	0,02
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73м ² ($M_{cp} \pm SD$)	73,7 $\pm$ 21,1	86,0 $\pm$ 16,1	0,003
СКФ _{Cre+CysC} , мл/мин ($M_{cp} \pm SD$)	80,1 $\pm$ 22,8	94,0 $\pm$ 21,7	0,01

Содержание цистатина С достоверно не различалось между сравниваемыми группами больных. У больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями средние показатели СКФ, рассчитанные с помощью уравнений MDRD, Cockcroft-Gault и формулы с использованием одновременно цистатина С и креатинина были достоверно ниже, чем у больных без кровотечений.

Коагуляционные показатели.

Коагуляционные показатели у больных с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) представлены в таблице 10.

Среди всех изученных коагуляционных показателей у больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями только содержание Д-димера оказалось достоверно выше и составило 559,7 (341,2; 929,2) нг/мл, против 330,9 (245,1; 573,3) нг/мл, $p=0,04$.

Таблица 10

Коагуляционные показатели у больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями

Показатель \ Исход	Больные с большими и клинически значимыми кровотечениями		p
	Да (BARC 2-5), n=22	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Д-димер, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	559,7 (341,2; 929,2)	330,9 (245,1; 573,3)	0,04
ИАП-1, МЕ/мл Ме (Q _н ; Q _в)	13,6 (10,0; 24,8)	11,6 (5,7; 21,4)	0,2
Комплекс ТАП-ИАП-1, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	18,3 (15,3; 25,2)	16,6 (13,9; 20,5)	НД
Комплекс ПАП, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	285,7 (249,8; 365,8)	277,6 (147,8; 336,2)	НД
Тромбоциты/л, $\cdot 10^9$ /л (M _{ср} $\pm$ SD)	237,1 $\pm$ 49,8	222,1 $\pm$ 49,9	НД
Фибриноген, г/л (M _{ср} $\pm$ SD)	3,7 $\pm$ 0,7	3,4 $\pm$ 0,5	НД

Результаты однофакторного регрессионного логистического анализа, представленного в таблице 11, обнаружили лишь тенденцию к увеличению частоты кровотечений BARC 2-5 у больных, составляющих пятый квинтиль распределения Д-димера ($>783,5$ нг/мл) по сравнению с больными первого квинтиля распределения Д-димера ($\leq 236,2$ нг/мл) – ОШ 4,2, $p=0,2$.

Подобная тенденция была обнаружена для комплекса ИАП-1: риск кровотечений BARC 2-5 увеличивался в 2,6 раз (95% ДИ 0,5-12,2, $p=0,23$) при

значениях ИАП-1(>23,8 нг/мл), составляющих пятый квинтиль распределения по сравнению с больными первого квинтиля распределения ИАП-1 ($\leq 4,9$ нг/мл).

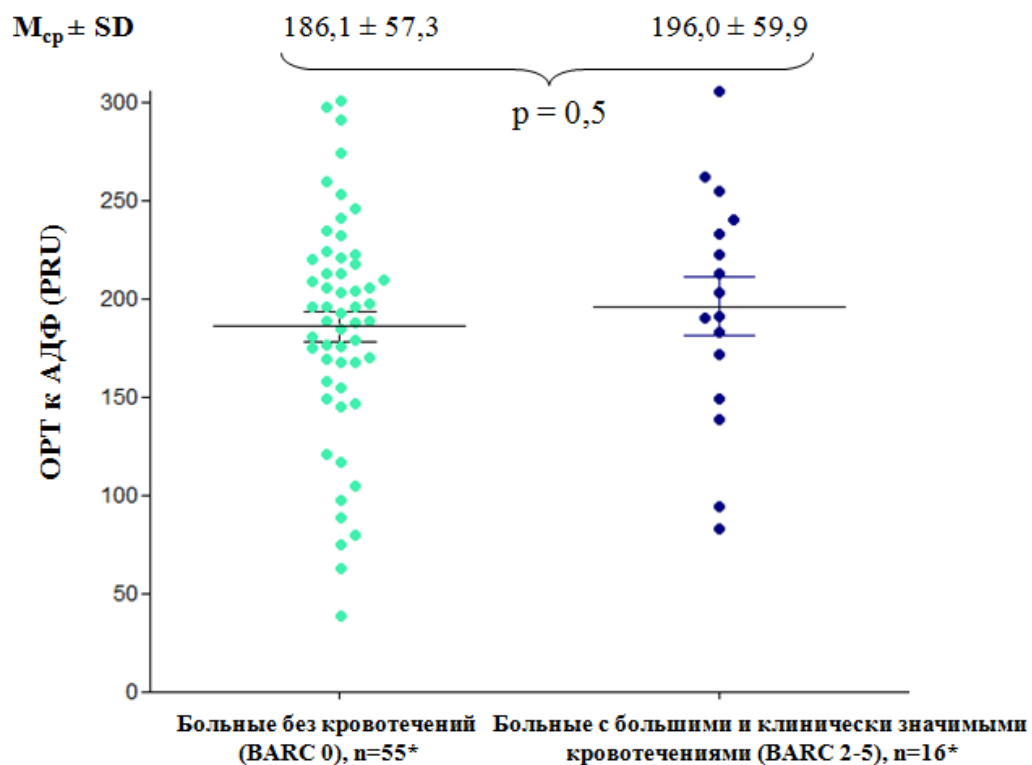
Таблица 11

Коагуляционные факторы риска больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2-5) у больных ИБС после планового ЧКВ (однофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст)

Показатель	ОШ	95%ДИ	p
Д-димер Q ₁ ($\leq 236,2$ нг/мл) vs Q ₅ ($>783,5$ нг/мл)	4,2	0,4-45,6	0,2
Комплекс ИАП-1 Q ₁ ($\leq 4,9$ нг/мл) vs Q ₅ ($> 23,8$ нг/мл)	2,6	0,5-12,2	0,2

Реакция тромбоцитов на клопидогрел.

На рисунке 13 представлены значения OPT к АДФ у больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0). Достоверных различий средних значений OPT к АДФ между сравниваемыми группами больных обнаружено не было.



Примечание: * - n=115 с измеренной OPT к АДФ

Рисунок 13. Величины OPT к АДФ у больных с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и больных без кровотечений (BARC 0).

Фармакогенетика клопидогрела.

Распределение полиморфизмов цитохрома CYP2C19 и ABCB1 у больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) представлено в таблице 12. Частота встречаемости полиморфизмов CYP2C19*2,*3,*17 и ABCB1 достоверно не отличалась в обследуемых группах больных.

Таблица 12

Носительство полиморфизмов цитохрома CYP2C19 и ABCB1 у больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями

Исход Полиморфизм	Большие и клинически значимые кровотечения		p
	Да (BARC 2-5), n = 22	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
CYP2C19 *1/*1 (достаточный метаболизм), n (%)	10 (45,5)	37 (42,0)	НД
CYP2C19 *1/*2, *2/*2 и *1/*3 (ослабленный метаболизм), n (%)	6 (27,3)	22 (25,0)	НД
CYP2C19 *17/*2 (промежуточный метаболизм), n (%)	1 (4,5)	5 (5,7)	НД
CYP2C19 *1/*17 и *17/*17 (усиленный метаболизм), n (%)	7 (31,8)	24 (27,3)	НД
ABCB1, дикий тип C/C, n (%)	5 (22,7)	18 (20,4)	НД
ABCB1, гетерозигота C/T, n (%)	10 (45,5)	47 (53,4)	НД
ABCB1, гомозигота T/T, n (%)	7 (31,8)	22 (25,0)	НД

Таким образом, в группе больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями в течение всего периода ДАТТ, достоверно чаще встречались такие клинические показатели, как женский пол, одинокое проживание, снижение средних значений СКФ, прием омепразола по поводу ЯБЖ или ЯБДПК в анамнезе и нерегулярный прием ДАТТ. Обнаружена тенденция к взаимосвязи клинически значимых и больших (BARC 2-5) кровотечений с содержанием Д-димера более 236,2 нг/мл (ОШ 4,2, p=0,2) и

ИАП-1 более 4,9 нг/мл (ОШ 2,6, $p=0,2$) по данным однофакторного регрессионного логистического анализа. Не найдено генетических показателей, связанных с развитием больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений у больных ИБС, принимающих ДАТТ, после планового ЧКВ.

3.2.2 Поиск показателей, связанных с малыми (BARC 1) кровотечениями

Малые (BARC 1) кровотечения были самыми частыми и отмечались у 96 (51,1%) больных, что составило 46,5/100 ч/лет. Больные с малыми (BARC 1) кровотечениями были сравнены по основным клиническим и лабораторным показателям с больными без кровотечений (BARC 0).

Клинические показатели.

Клиническая характеристика больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) представлена в таблице 13.

Таблица 13

Клиническая характеристика больных с малыми (BARC 1) кровотечениями в период ДАТТ

Показатель \ Исход	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Возраст, лет ($M_{cp} \pm SD$)	60,2 $\pm$ 10,9	61,4 $\pm$ 10,7	НД
Женский пол, n (%)	31 (32,3)	11 (12,5)	0,006
Одинокое проживание, n (%)	9 (9,4)	9 (10,2)	НД
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний			
Артериальная гипертония, n (%)	87 (90,6)	81 (92,1)	НД
Курение, n (%)			
- в анамнезе	28 (29,2)	33 (37,5)	НД
- в настоящее время	19 (19,8)	23 (26,1)	НД
- общее количество	47 (49,0)	56 (63,6)	0,2

Таблица 13 продолжение

Показатель \ Исход	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Сахарный диабет, n (%)	17 (17,7)	20 (22,7)	НД
Глюкоза, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	5,7 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 0,8	НД
ОХ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	4,7 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 1,2	НД
ЛПНП, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	3,0 $\pm$ 1,0	3,0 $\pm$ 1,0	НД
ТГ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	1,7 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 0,6	НД
Ожирение, n (%)	42 (43,8)	36 (40,9)	НД
Ишемическая болезнь сердца			
Стабильная стенокардия ФК II – III, n (%)	85 (88,5)	77 (87,5)	НД
ИМ в анамнезе, n (%)	60 (62,5)	55 (62,5)	НД
ЧКВ в анамнезе, n (%)	27 (28,7)	16 (18,2)	0,14
ХСН (NYHA III) , n (%)	6 (6,3)	4 (4,6)	НД
КШ в анамнезе, n (%)	6 (6,3)	15 (17,1)	0,03
Имплантация более двух стентов во время ЧКВ, n (%)	8 (8,3)	10 (11,3)	НД
Аневризма аорты, стеноз аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, n (%)	21 (21,9)	23 (26,1)	НД
Ишемическая болезнь мозга			
ИИ/ТИА в анамнезе , n (%)	5 (5,2)	8 (9,1)	НД
Хирургическое лечение сонных артерий в анамнезе, n (%)	2 (2,1)	4 (4,6)	НД
Атеросклероз артерий нижних конечностей			
Перебегающая хромота, n (%)	9 (9,4)	10 (11,4)	НД
Хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	1 (1,0)	3 (3,4)	НД
Прием лекарственных препаратов			
Прием тикагрелора, n (%)	6 (6,3)	3 (3,4)	НД
Нерегулярный прием аспирина, n (%)	15 (15,6)	3 (3,4)	0,01

Таблица 13 продолжение

Исход Показатель	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Нерегулярный прием блокатора P ₂ Y ₁₂ -рецепторов, n (%)	14 (14,6)	4 (4,6)	0,03
Прием антагонистов кальция, n (%)	34 (35,4)	26 (29,5)	НД
Прием бета-блокаторов, n (%)	88 (91,7)	86 (97,7)	НД
Прием нитратов, n (%)	13 (13,5)	12 (13,6)	НД
Прием диуретиков, n (%)	12 (12,5)	15 (17,1)	НД
Прием и-АПФ, n (%)	69 (71,9)	58 (65,9)	НД
Прием АРА, n (%)	15 (15,6)	19 (21,6)	НД
Прием омепразола, n (%)	10 (10,4)	6 (6,8)	НД
Прием ИПН (пантопразол, эзомепразол), n (%)	15 (15,6)	16 (18,2)	НД
Эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта			
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ, n (%)	12 (12,5)	11 (12,5)	НД
ЯБЖ/ЯБДПК в анамнезе, n (%)	12 (12,5)	9 (10,2)	НД

Женский пол, нерегулярный прием ДАТТ и редкое проведение операции КШ в анамнезе отмечались чаще у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями. По другим клиническим показателям различий в сравниваемых группах больных обнаружить не удалось. В подгруппе больных с малыми (BARC 1) кровотечениями по сравнению с больными без кровотечений (BARC 0) достоверно чаще встречался нерегулярный приём аспирина, соответственно: 15,6 и 3,4%, $p=0,01$ и блокатора P₂Y₁₂-рецептора, соответственно: 14,6 и 4,6%, $p=0,03$.

Показатели, характеризующие функцию почек.

Показатели, характеризующие функцию почек у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) представлены в таблице 14.

Функция почек у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями

Исход Показатель	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Цистатин С, нг/мл ($M_{cp} \pm SD$)	882,3 $\pm$ 267,8	869,0 $\pm$ 216,3	НД
Креатинин, мкмоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	81,3 $\pm$ 18,9	79,3 $\pm$ 13,7	НД
Ккр _{C&G} , мл/мл, ($M_{cp} \pm SD$)	101,8 $\pm$ 32,0	107,4 $\pm$ 32,6	НД
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73м ² ($M_{cp} \pm SD$)	80,9 $\pm$ 18,5	86,0 $\pm$ 16,1	0,05
СКФ _{Cre+CysC} , мл/мин ($M_{cp} \pm SD$)	90,0 $\pm$ 24,0	94,04 $\pm$ 21,7	НД

Достоверных различий между средними значениями СКФ, рассчитанной по трем различными уравнениям, в сравниваемых группах больных получено не было. Единственным показателем, у которого имелась тенденция к снижению средних значений у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями оказалась величина СКФ_{MDRD}.

Коагуляционные показатели.

В таблице 15 представлены изученные коагуляционные показатели у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0). Содержание Д-димера, фибриногена, ИАП-1, комплексов ПАП и ТАП-ИАП-1 и количество тромбоцитов достоверно не отличалось у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями.

Таблица 15

Коагуляционные показатели у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями

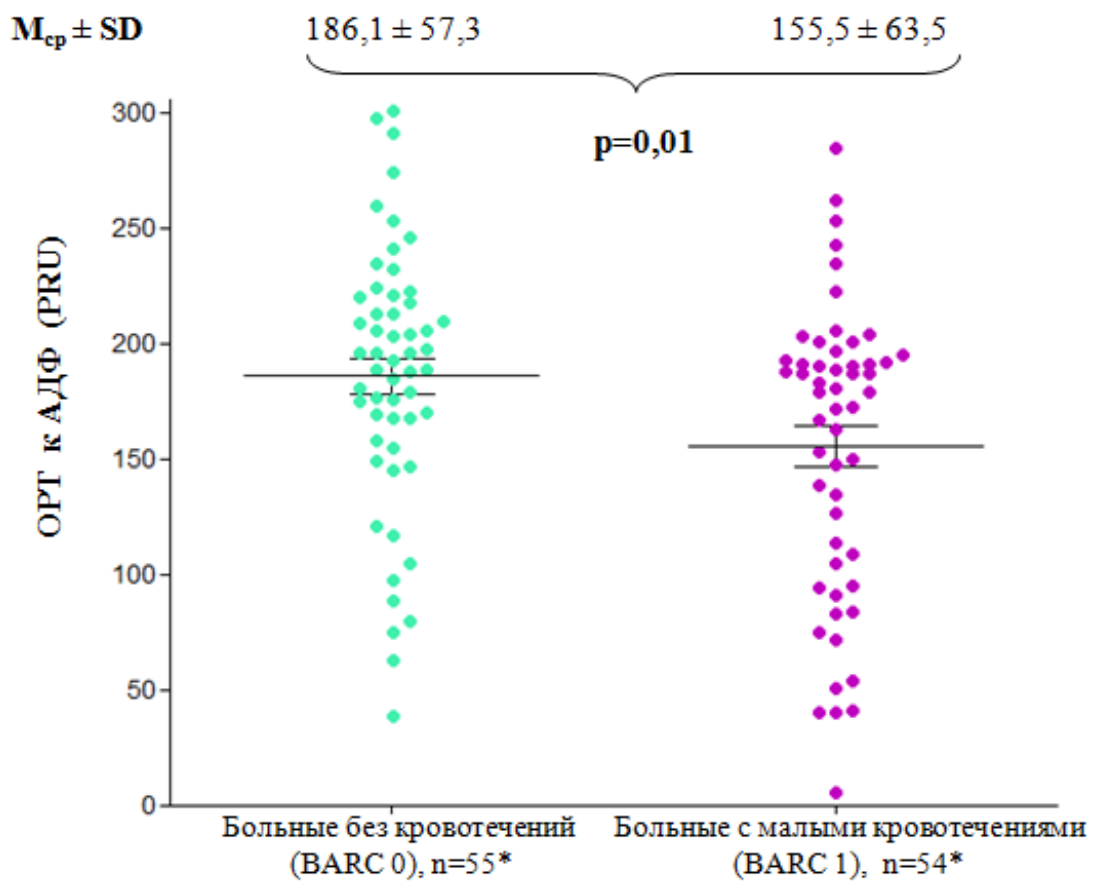
Исход Показатель	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n=96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Д-димер, нг/мл Ме (Q _n ; Q _v)	412,8 (249,3; 692,3)	330,9 (245,1; 573,3)	НД
ИАП-1, МЕ/мл Ме (Q _n ; Q _v)	13,9 (6,7; 22,5)	11,6 (5,7; 21,4)	НД
Комплекс ПАП, нг/мл Ме (Q _n ; Q _v)	268,0 (175,9; 347,6)	277,6 (147,8; 336,2)	НД

Таблица 15 продолжение

Исход Показатель	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n=96	Нет кровотечений (BARC 0), n = 88	
Комплекс ТАП-ИАП-1, нг/мл Me (Q _H ; Q _V)	17,3 (14,1; 21,0)	16,6 (13,9; 20,5)	НД
Тромбоциты/л, *10 ⁹ /л (M _{ср} ± SD)	231,5 ± 59,2	222,1 ± 49,9	НД
Фибриноген, г/л (M _{ср} ± SD)	3,6 ± 0,8	3,4 ± 0,5	НД

Реакция тромбоцитов на клопидогрел.

Средние значения ОПТ к АДФ у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) в период наблюдения представлены на рисунке 14.



Примечание: * - n=115 больных с измеренной ОПТ к АДФ.

Рисунок 14. Величины ОПТ к АДФ у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) в период ДАТТ.

Величина ОПТ к АДФ у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями оказалась достоверно ниже, чем у больных без кровотечений (BARC 0), соответственно $155,5 \pm 63,5$ PRU и $186,1 \pm 57,3$ PRU, $p=0,01$ (рисунок 14).

Поиск «отрезных границ» остаточной реактивности тромбоцитов, связанных с малыми (BARC 1) кровотечениями.

С целью поиска величины ОПТ к АДФ, в наибольшей степени связанной с развитием малых (BARC 1) кровотечений, мы проанализировали распределение больных с малыми (BARC 1) кровотечениями в зависимости от величин ОПТ к АДФ, используя процедуру стандартного децильного анализа (рисунок 15). Доля больных с малыми (BARC 1) кровотечениями возрастала при значениях ОПТ к АДФ менее 205 PRU, с достижением максимума у больных, попавших в первый дециль распределения ОПТ к АДФ (6-79 PRU).

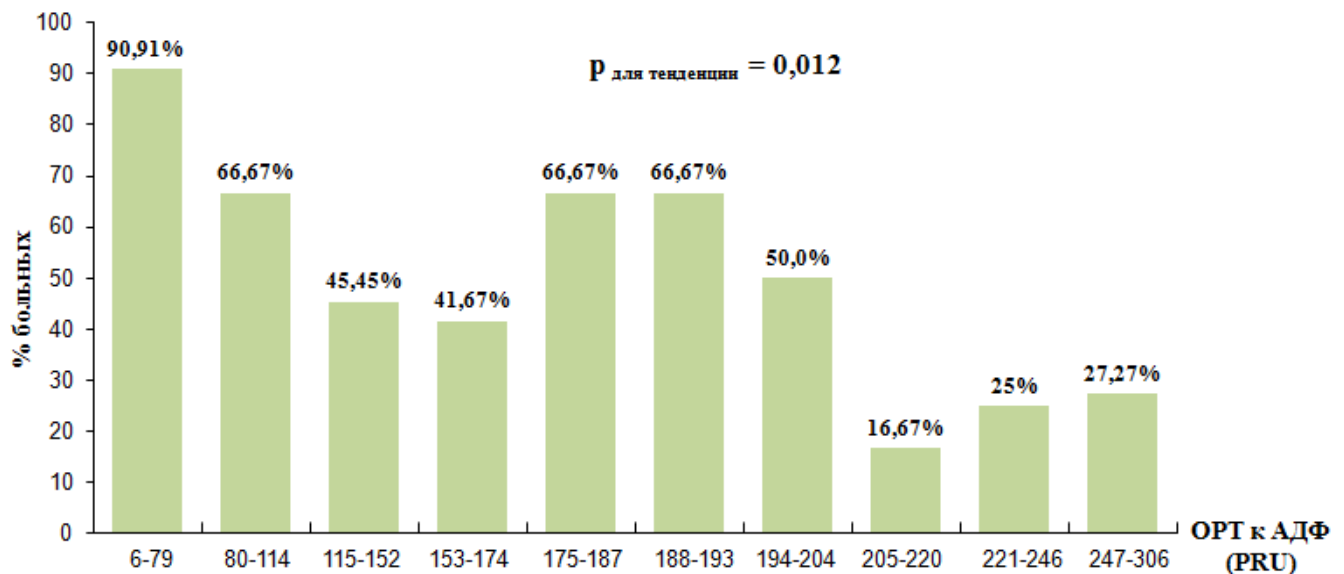


Рисунок 15. Распределение больных с малыми (BARC 1) кровотечениями в зависимости от величины ОПТ к АДФ. Децильный анализ.

Для поиска отрезной точки, в наилучшей степени характеризующей взаимосвязь малых (BARC 1) кровотечений с величиной ОПТ к АДФ у 115 пациентов был выполнен ROC-анализ, представленный на рисунке 16. Значения

ОПТ к АДФ менее 205 PRU оказались прогностически значимыми в отношении развития малых (BARC 1) кровотечений. Площадь под ROC-кривой составила 0,69, $p < 0,0001$. Значение чувствительности и специфичности в отношении малых (BARC 1) кровотечений составили соответственно 78,9% и 55,2%

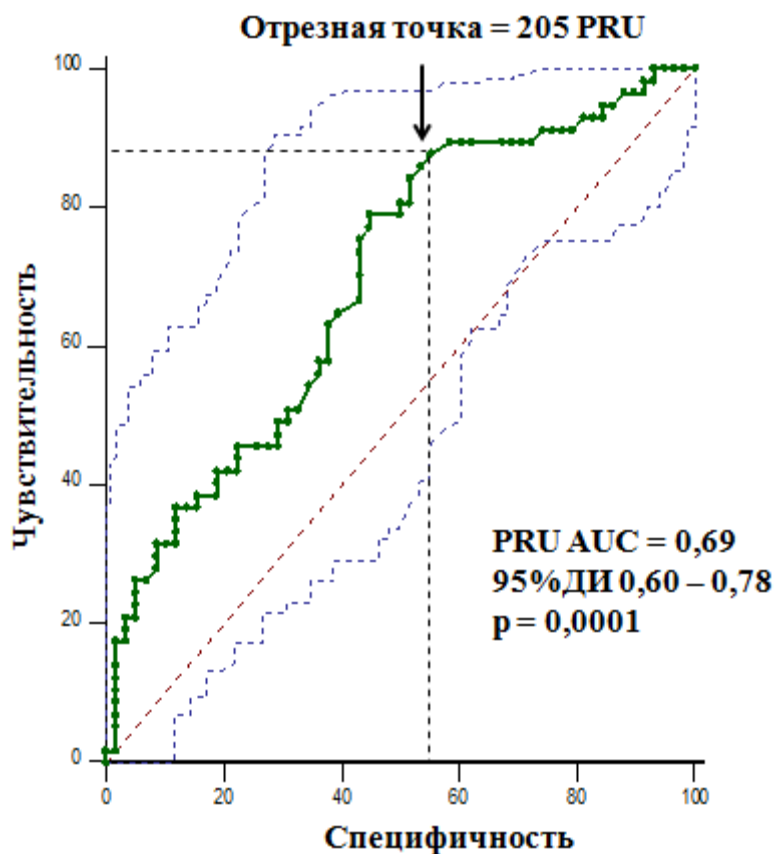


Рисунок 16. Поиск «отрезной точки» ОПТ к АДФ в отношении риска развития малых (BARC 1) кровотечений у больных ИБС, принимающих ДАТТ (ROC-анализ).

В качестве отрезной точки в нашем исследовании была выбрана величина ОПТ к АДФ = 205 PRU, все величины ОПТ к АДФ менее 205 PRU в дальнейшем условно считали «низкими», более или равными 205PRU – «высокими».

Мы подтвердили обнаружение связи величины ОПТ < 205 PRU с малыми (BARC 1) кровотечениями логистическим регрессионным анализом. При значениях ОПТ к АДФ < 205 PRU риск развития малых (BARC 1) кровотечений увеличивался в 5,8 (95 %ДИ 2,2-14,9), $p = 0,0003$. Дополнительный расчёт риска развития малого (BARC 1) кровотечения при значениях ОПТ к АДФ < 205 PRU

среди обследованных 115 больных с учётом поправки на пол, возраст и клинические факторы риска оказался ещё выше - 7,8 (95 % ДИ 2,6-23,3), $p=0,0002$.

Поиск показателей, связанных с величиной остаточной реактивности тромбоцитов к аденозин дифосфату.

Частота носительства аллелей, ассоциированных со снижением метаболизма клопидогрела, в зависимости от величины ОПТ представлена на рисунке 17. У больных с «высокой» ОПТ к АДФ (≥ 205 PRU) по сравнению с «низкой» ОПТ к АДФ (< 205 PRU) частота встречаемости медленно функционирующих аллелей оказалась выше, соответственно 46,0% и 12,0%, $p=0,003$. Носительство аллелей CYP2C19*1,*17 не различалось у больных с «высокой» и «низкой» ОПТ к АДФ.

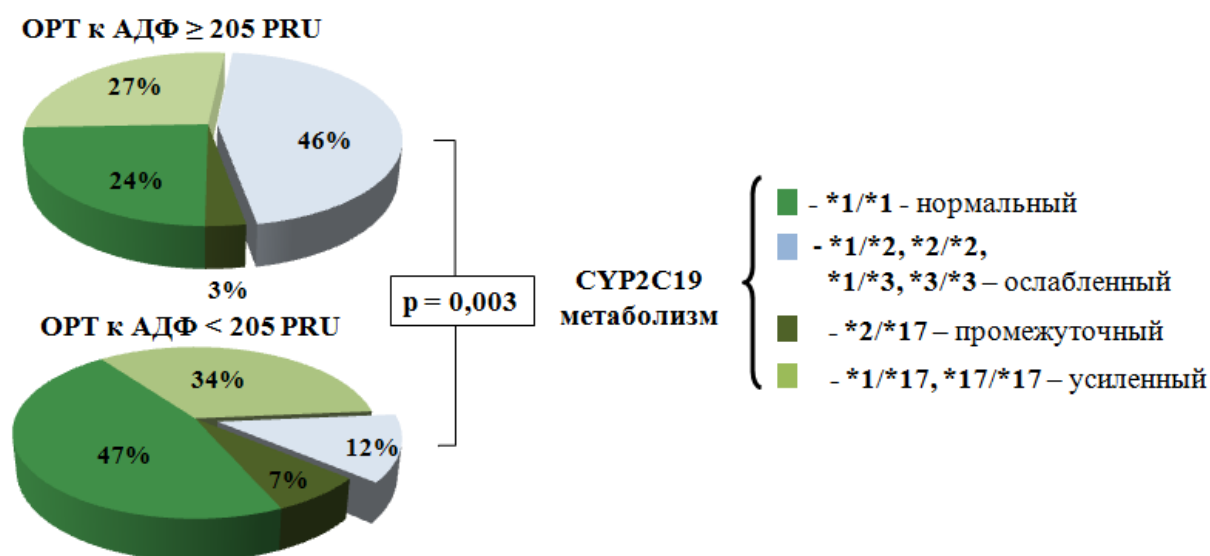


Рисунок 17. Носительство полиморфных вариантов CYP2C19*1,*2,*3,*17 у больных с «высокой» (≥ 205 PRU) и «низкой» (< 205 PRU) ОПТ к АДФ.

Результаты поиска клинических и генетических показателей, ассоциированных с «высокой» (≥ 205 PRU) и «низкой» ОПТ к АДФ (< 205 PRU) с помощью логистического регрессионного анализа представлены в таблице 16.

«Высокая» ОПТ к АДФ была связана с наличием сахарного диабета, носительством медленно функционирующего аллеля метаболизма клопидогрела.

Единственным показателем, у которого имелась тенденция к наличию отрицательной связи с «высокой» ОРТ к АДФ, оказался приём клопидогрела в дозе 150 мг в сутки - ОШ 0,13, (95 %ДИ 0,006-2,7), $p=0,2$.

Таблица 16

Клинические и генетические показатели, связанные с «высокими» (≥ 205 PRU) значениями ОРТ к АДФ (многофакторный логистический регрессионный анализ)

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Сахарный диабет	5,3	1,6-17,0	0,005
Носительство полиморфизмов <i>CYP2C19</i> *1/*2, *2/*2	6,1	2,1-16,9	0,0006
Прием клопидогрела в дозе 150мг/сут	0,13	0,006-2,7	0,2

Фармакогенетика клопидогрела.

В таблице 17 представлено распределение полиморфизмов *CYP2C19* и *ABCB1* у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями.

Достоверных статистических различий частоты встречаемости аллелей *CYP2C19**1,*2,*3,*17 и *ABCB1* у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями и без кровотечений (BARC 0) получено не было.

Таблица 17

Носительство полиморфизмов цитохрома *CYP2C19* и *ABCB1* у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями

Исход Полиморфизм	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений, (BARC 0), n = 88	
<i>CYP2C19</i> *1/*1 (достаточный метаболизм), n (%)	35 (36,5)	37 (42,0)	НД
<i>CYP2C19</i> *1/*2, *2/*2 и *1/*3 (ослабленный метаболизм), n (%)	19 (19,8)	22 (25,0)	НД
<i>CYP2C19</i> *17/*2 (промежуточный метаболизм), n (%)	4 (4,2)	5 (5,7)	НД

Таблица 17 продолжение

Исход Полиморфизм	Больные с малыми кровотечениями		p
	Да (BARC 1), n = 96	Нет кровотечений, (BARC 0), n = 88	
CYP2C19 *1/*17 и *17/*17 (усиленный метаболизм) , n (%)	35 (36,4)	24 (27,3)	НД
ABCB1, дикий тип C/, n (%)	16 (16,7)	18 (20,4)	НД
ABCB1, гетерозигота C/T, n (%)	50 (52,1)	47 (53,4)	НД
ABCB1, гомозигота T/T, n (%)	29 (30,2)	22 (25,0)	НД

Малые кровотечения и прогноз больных ИБС, переживших плановое ЧКВ.

Клинические исходы у пациентов с малыми кровотечениями (подгруппа 1) были сравнены с исходами больных без малых кровотечений (подгруппа 2). Как видно из данных, представленных в таблице 18, частота тромботических осложнений в подгруппах не различалась.

В группе больных с малыми кровотечениями не было ни одного тромбоза стента, против 6,5% случаев тромбозов стента в подгруппе больных без малых кровотечений, $p=0,02$. Сравниваемые группы не различались по частоте больших (BARC 3-5) кровотечений: 3,1% против 3,3%, $p=0,9$. У больных с малыми (BARC 1) кровотечениями имела тенденция к увеличению частоты клинически значимых (BARC 2) кровотечений: 11,5% против 6,5%, $p=0,2$.

Таким образом, больные с малыми (BARC 1) кровотечениями не отличаются от больных без кровотечений (BARC 0) ни по одному из клинических, коагуляционных и генетических показателей. Возникновение малых (BARC 1) кровотечений не зависит от функционального состояния почек. Единственным показателем, связанным с развитием малых (BARC 1) кровотечений у больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, оказалась величина ОПТ к АДФ < 205 PRU, стандартизованное ОШ составило 7,8 (95% ДИ 2,6-23,3, $p=0,0002$). Найдена связь «высокой» ОПТ (≥ 205 PRU) с наличием сахарного диабета и носительством аллеля CYP2C19*2.

Таблица 18

Связь малых (BARC 1) кровотечений с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и тромботическими осложнениями

Характеристика исходов и количество больных с исходами	Больные с малыми кровотечениями, n=96 (1)	Больные без малых кровотечений, n=92 (2)	p1-2
	% больных с исходом в группе		
Тромботические осложнения, (n=20)	8,3	13,0	0,2
Тромбоз стента, (n=6)	0	6,5	0,02
Большие (BARC 3-5) кровотечения, (n=6)	3,1	3,3	0,9
Клинически значимые (BARC 2) кровотечения, (n=17)	11,5	6,5	0,2
Большие и клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения, (n=22)	14,6	8,7	0,2
Прогноз определяющие негативные исходы (большие, клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения и тромбозы), (n=38)	20,8	19,6	0,9

Наличие малого (BARC 1) кровотечения не связано с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями. У больных с эпизодами малых кровотечений не было ни одного тромбоза стента.

3.3 Показатели, ассоциированные с тромбозами у больных ИБС, после планового ЧКВ

В течение всего периода наблюдения тромботические осложнения случились у 20 больных, среди которых было 16 ОКС в основном в бассейне коронарной артерии, отличной от стентированной при включении в исследование. За период наблюдения тромбоз стента был у 6 больных, ИИ/ТИА у 4 больных, ТЭЛА у одного больного. У пятерых больных было выполнено ЧКВ

со стентированием в целевой коронарной артерии (артерии, на которой исходно выполнялось вмешательство). С целью поиска связи основных клинических, коагуляционных и генетических показателей с тромбозами, мы сравнили больных, переживших период наблюдения с тромбозами и без тромбозов.

Клинические показатели.

Клиническая характеристика больных с тромбозами и без представлена в таблице 19.

Таблица 19

Клиническая характеристика больных с тромботическими осложнениями
в период наблюдения

Показатель	Больные с тромбозами		p
	Да, n=20	Нет, n=168	
Возраст, лет ($M_{cp} \pm SD$)	60,1 $\pm$ 13,6	61,5 $\pm$ 10,3	0,5
Женский пол, n (%)	7 (35,0)	38 (22,6)	0,2
Одинокое проживание, n (%)	5 (25,0)	13 (7,7)	0,01
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний			
Артериальная гипертензия, n(%)	19 (95,0)	153 (91,1)	НД
Курение, n (%)			
- в анамнезе	8 (40,0)	53 (31,6)	НД
- в настоящее время	4 (20,0)	40 (23,8)	НД
- общее количество	12 (60,0)	93 (55,4)	НД
Сахарный диабет, n (%)	5 (25,0)	35 (20,8)	НД
Глюкоза, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	5,6 $\pm$ 1,0	5,5 $\pm$ 0,7	НД
ОХ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	5,3 $\pm$ 1,7	4,6 $\pm$ 1,1	0,06
ЛПНП, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	2,9 $\pm$ 1,0	2,9 $\pm$ 1,0	НД
ТГ, ммоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	2,3 $\pm$ 1,0	1,6 $\pm$ 0,8	0,0008
Ожирение, n (%)	13 (65,0)	67 (39,9)	0,1
Ишемическая болезнь сердца			
Стабильная стенокардия ФК II – III, n (%)	20 (100)	147 (87,5)	НД
ИМ в анамнезе, n (%)	17 (85,0)	99 (58,9)	0,02
ЧКВ в анамнезе, n (%)	8 (40,0)	38 (22,6)	0,1
КШ в анамнезе, n (%)	3 (15,0)	18 (10,7)	НД

Таблица 19 продолжение

Показатель	Больные с тромбозами		p
	Да, n=20	Нет, n=168	
ХСН (NYHA III), n (%)	4 (20,0)	6 (3,6)	0,002
Аневризма аорты, стеноз аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, n (%)	9 (45,0)	38 (22,6)	0,09
Особенности проведения ЧКВ			
Феморальный доступ при ЧКВ, n (%)	9 (45,0)	30 (17,9)	0,005
Длина стентированных участков > 38 мм (4-5 квинтили), n (%)	13 (65,0)	64 (38,1)	0,12
Прямое стентирование, n (%)	0 (0)	21 (12,5)	0,12
Имплантация более двух стентов во время ЧКВ, n (%)	2 (10,0)	21 (12,5)	НД
Ишемическая болезнь мозга			
ИИ /ТИА в анамнезе, n (%)	3 (15,0)	10 (5,9)	0,17
Хирургическое лечение сонных артерий в анамнезе, n (%)	1 (5,0)	4 (2,4)	НД
Атеросклероз артерий нижних конечностей			
Перебегающая хромота, n (%)	1 (5,0)	17 (10,1)	НД
Хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	1 (5,0)	3 (1,8)	НД
Медикаментозная терапия			
Прием тикагрелора, n (%)	0 (0)	9 (5,4)	НД
Нерегулярный прием аспирина, n (%)	1 (5,0)	16 (9,5)	НД
Нерегулярный прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов, n (%)	5 (25,0)	13 (7,7)	0,01
Прием антагонистов кальция, n (%)	7 (35,0)	55 (32,7)	НД
Прием бета-блокаторов, n (%)	20 (100)	157 (93,4)	НД
Прием нитратов, n (%)	3 (15,0)	22 (13,1)	НД
Прием диуретиков, n (%)	7 (35,0)	21 (12,5)	0,008
Прием и-АПФ, n (%)	13 (65,0)	118 (70,2)	НД
Прием АРА, n (%)	3 (15,0)	31 (18,4)	НД
Прием омепразола, n (%)	7 (35,0)	13 (7,7)	0,001
Прием ИПН (пантопразол, эзомепразол), n (%)	1 (5,0)	30 (17,9)	НД

Таблица 19 продолжение

Показатель	Больные с тромбозами		p
	Да, n=20	Нет, n=168	
Эрозивное поражение желудочно-кишечного тракта			
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ, n (%)	4 (20,0)	21 (12,5)	НД
ЯБЖ /ЯБДПК в анамнезе, n (%)	3 (15,0)	20 (11,9)	НД

Больные с тромбозами достоверно чаще проживали в одиночестве, у них отмечалось повышение средних значений ТГ, чаще встречался ИМ в анамнезе, ХСН III ФК (NYHA), при проведении эндоваскулярного вмешательства чаще использовался феморальный сосудистый доступ, больные чаще принимали омепразол, мочегонные препараты и нерегулярно принимали блокатор P_2Y_{12} -рецепторов.

Показатели, характеризующие функцию почек.

Показатели, характеризующие функцию почек, у больных, переживших период наблюдения с тромбозами, представлены в таблице 20. Достоверных различий между содержанием цистатина С, креатинина и показателями СКФ у больных с тромбозами и без получено не было.

Таблица 20

Функция почек у больных с тромботическими осложнениями

Показатель	Больные с тромбозами		p
	Да, n = 20	Нет, n = 168	
Цистатин С, нг/мл ($M_{cp} \pm SD$)	984,1 $\pm$ 297,6	869,6 $\pm$ 232,3	0,06
Креатинин, мкмоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	85,4 $\pm$ 18,3	79,7 $\pm$ 16,4	0,15
$K_{крC\&G}$, мл/мин, ($M_{cp} \pm SD$)	105,6 $\pm$ 39,4	103,4 $\pm$ 31,7	НД
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73м ² ($M_{cp} \pm SD$)	75,8 $\pm$ 17,9	83,9 $\pm$ 17,7	0,05
СКФ _{Cre+CysC} , мл/мин ($M_{cp} \pm SD$)	82,2 $\pm$ 22,7	92,1 $\pm$ 22,0	0,08

Коагуляционные показатели.

В таблице 21 представлены коагуляционные показатели у больных с тромботическими осложнениями. Различий в количестве тромбоцитов и показателях, характеризующих свертывающую систему крови и фибринолиз, у больных с тромбозами и без таковых не обнаружено.

Поиск взаимосвязи тромботических осложнений с коагуляционными показателями с помощью квинтильного анализа не выявил новых закономерностей. При увеличении содержания Д-димера, фибриногена и комплекса ПАП имела тенденция к увеличению частоты тромбозов у больных ИБС, принимающих ДАТТ, однако достоверных различий получено не было.

Таблица 21

Коагуляционные показатели у больных с тромботическими осложнениями

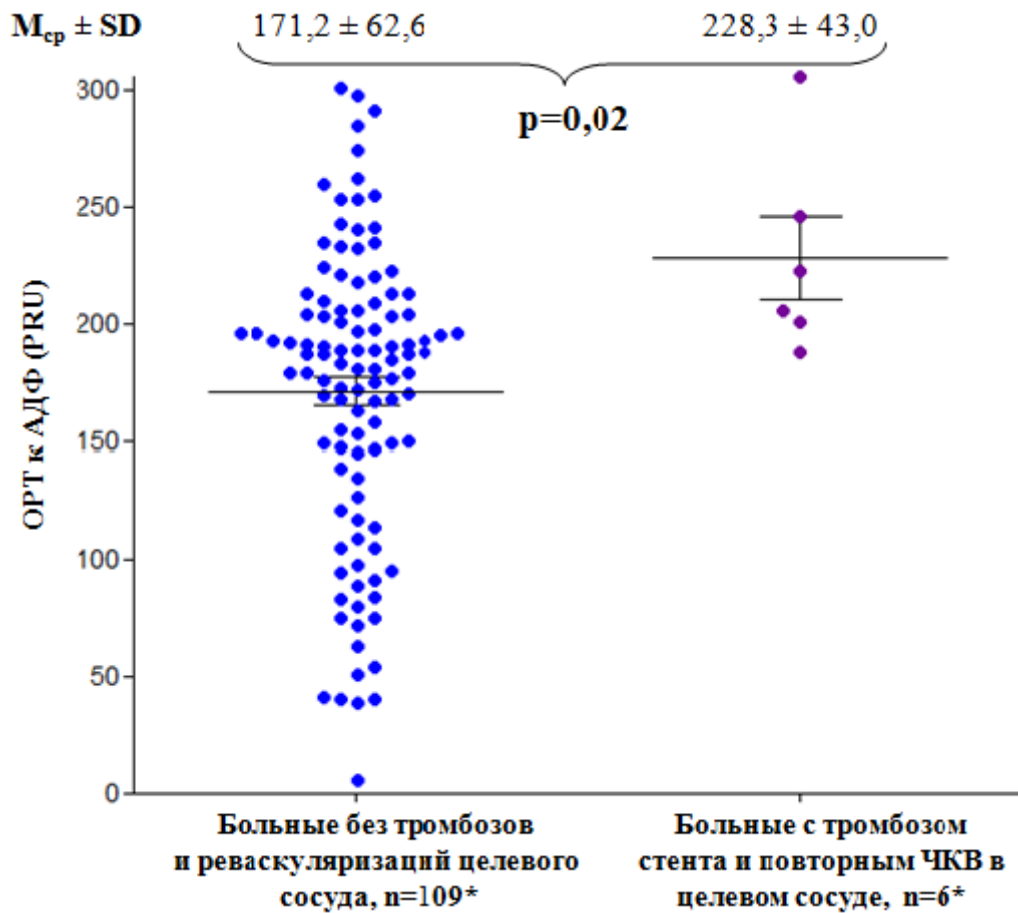
Исход Показатель	Больные с тромбозами		p
	Да, n = 20	Нет, n = 20	
Д-димер, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	345,0 (254,0; 979,0)	412,4 (253,9; 634,2)	0,6
ИАП-1, МЕ/мл Ме (Q _н ; Q _в)	14,2 (8,7; 24,0)	12,9 (5,7; 21,9)	0,4
Комплекс ТАП-ИАП-1, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	17,6 (14,7; 20,6)	16,7 (13,8; 20,9)	0,5
Комплекс ПАП, нг/мл Ме (Q _н ; Q _в)	317 (195,0; 427,3)	269,0 (166,2; 339,9)	0,2
Тромбоциты/л, *10 ⁹ /л (M _{ср} ± SD)	238,7 ± 63,0	225,5 ± 52,7	0,3
Фибриноген, г/л (M _{ср} ± SD)	3,7 ± 0,6	3,5 ± 0,7	0,2

Реакция тромбоцитов на клопидогрел.

Не обнаружено взаимосвязи тромботических осложнений с величиной ОРТ к АДФ у больных ИБС после ЧКВ в течение всего периода ДАТТ. Значения ОРТ к АДФ у больных с тромботическими осложнениями по сравнению с остальными пациентами соответственно составили $179,8 \pm 63,0$ PRU и $173,6 \pm 63,2$ PRU, $p=0,9$.

Следует подчеркнуть, что у больных с тромбозом стента и повторным ЧКВ в целевом сосуде, по сравнению с остальными пациентами, отмечено повышение

значений ОРТ к АДФ, соответственно: $228, \pm 43,0$ PRU и $171,2 \pm 62,6$ PRU, $p=0,02$ (рисунок 18) .



Примечание: * - n=115 с измеренной ОРТ

Рисунок 18. Величины ОРТ к АДФ у больных, переживших период наблюдения с тромбозом стента и повторным ЧКВ в целевой коронарной артерии по сравнению с остальными.

Фармакогенетика клопидогрела.

В таблице 22 представлено носительство полиморфизмов CYP2C19 *1,*2,*3,*17 и ABCB1 у больных с тромботическими осложнениями. Различий частоты встречаемости аллелей ослабленного метаболизма клопидогрела (CYP2C19 *1/*2, *2/*2 и *1/*3) и аллельных вариантов ABCB1 (C/T или T/T) у больных с тромбозами и без не обнаружено.

**Носительство полиморфизмов цитохрома CYP2C19 и ABCB1 у больных с
тромботическими осложнениями**

Исход Полиморфизм	Больные с тромбозами		p
	Да, n = 20	Нет, n = 168	
CYP2C19 *1/*1 (достаточный метаболизм), n (%)	8 (40,0)	66 (39,3)	НД
CYP2C19 *1/*2, *2/*2 и *1/*3 (ослабленный метаболизм), n (%)	3 (15,0)	39 (23,2)	НД
CYP2C19 *17/*2 (промежуточный метаболизм), n (%)	3 (15,0)	7 (4,2)	0,06
CYP2C19 *1/*17 и *17/*17 (усиленный метаболизм), n (%)	6 (30,0)	53 (31,5)	НД
ABCB1, дикий тип C/C, n (%)	2 (10,0)	34 (20,2)	НД
ABCB1, гетерозигота C/T, n (%)	13 (65,0)	84 (50,0)	НД
ABCB1, гомозигота T/T, n (%)	5 (25,0)	48 (28,9)	НД

Таким образом, клиническими показателями, достоверно чаще встречающимися у больных ИБС, переживших период наблюдения с тромбозами, являются: одинокое проживание, повышение средних значений ТГ плазмы крови, наличие ХСН III ФК (NYHA), ИМ в анамнезе, чаще при проведении эндоваскулярного вмешательства использовался феморальный сосудистый доступ, больные чаще принимали омепразол, мочегонные препараты и нерегулярно принимали блокатор P_2Y_{12} -рецепторов. У больных с тромбозом стента и повторным ЧКВ в целевой коронарной артерии обнаружено повышение средней величины ОРТ к АДФ по сравнению с остальными пациентами ($p=0,02$). Не найдено генетических показателей, связанных с развитием тромботических осложнений у больных ИБС, принимающих ДАТТ после ЧКВ.

3.4 Поиск показателей, связанных с прогноз определяющими негативными исходами у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после планового ЧКВ

Прогноз определяющие негативные исходы, включившие одновременно большие (BARC 3-5), клинически значимые (BARC 2) кровотечения и все тромботические осложнения, случились у 38 больных (20,2%), что составило 18,5/100 ч/лет. Больные с прогноз определяющими негативными исходами, были сравнены по основным клиническим и лабораторным показателям с больными без кровотечений BARC 2-5 и тромботических осложнений.

Клинические показатели.

Основанием для отдельного анализа прогноз определяющих негативных исходов, послужило обнаружение одинаковых характеристик у больных с тромбозами и кровотечениями BARC 2-5. Ими оказались: одинокое проживание, повышенный уровень ТГ, снижение средних показателей СКФ, проведение ЧКВ в анамнезе, феморальный доступ при проведении коронарографии, прием омепразола и нерегулярный прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов (см. таблицы 8 и 19).

Результаты однофакторного анализа, направленного на поиск клинических показателей, ассоциированных с прогноз определяющими негативными исходами, стандартизованного по полу и возрасту, представлены в таблице 23. Так одинокое проживание, повторные эпизоды ОКС в анамнезе (≥ 2 эпизодов), ЧКВ в анамнезе, стеноз аортального клапана, наличие аневризмы аорты, нерегулярный прием блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов, прием омепразола, эрозивное поражение желудка/двенадцатиперстной кишки, повышенный уровень ТГ ($> 1,7$ ммоль/л), феморальный доступ при проведении ЧКВ, имплантация > 2 -х стентов при проведении ЧКВ, длина стентированных участков > 38 мм (4-5 квинтили распределения) были связаны с прогноз определяющими негативными исходами.

Таблица 23

Показатели, связанные с прогноз определяющими негативными исходами больных ИБС, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ (однофакторный логистический регрессионный анализ)

Признак	ОШ	95%ДИ	p
Одинокое проживание	6,1	2,1 – 17,8	0,001
Высшее образование	0,4	0,1 – 1,4	0,1
ИМ в анамнезе	1,9	0,8 – 4,2	0,1
ЧКВ в анамнезе	2,3	1,0 – 5,1	0,04
Стабильная стенокардия ФК II-III	4,3	0,5 – 33,9	0,2
ХСН (NYHA III)	2,7	0,7 – 10,6	0,1
Повторный ОКС в анамнезе (2 и более эпизодов)	12,5	2,2 - 71,2	0,004
Стеноз аортального клапана I-II степени	14,2	2,3 – 85,4	0,004
Аневризма грудного/ брюшного отделов аорты	14,3	2,5 – 81,6	0,003
Нерегулярный прием блокатора P ₂ Y ₁₂ -рецепторов	5,2	1,8 – 15,0	0,003
Прием диуретиков	2,0	0,8 – 5,1	0,1
Прием омепразола	13,6	4,6 – 40,2	0,0001
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ/ ЯБЖ или ЯБДПК в анамнезе	4,2	1,8 – 9,7	0,0007
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ	6,2	2,2-17,3	0,0006
ЯБЖ/ЯБДПК в анамнезе	3,9	1,4-10,5	0,0008
Уровень креатинина > 90,7мкмоль/л (5 квинтиль)	2,2	0,7-7,0	0,2
Уровень ОХ > 4,8 ммоль/л (4-5 квинтили)	1,8	0,9 – 3,8	0,1
Уровень ТГ > 1,7 ммоль/л (4-5 квинтили)	3,9	1,6 – 9,2	0,002
Феморальный доступ при проведении ЧКВ	2,3	1,0-5,4	0,04
Имплантация > 2-х стентов при проведении ЧКВ	9,2	1,7-50,4	0,01
Длина стентированных участков > 38 мм (4-5 квинтили)	2,2	1,0-4,9	0,04

В многофакторный регрессионный анализ были включены признаки, отобранные по результатам однофакторного анализа со значением $p \leq 0,2$. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 24.

Таблица 24

Показатели, связанные с развитием прогноз определяющих негативных исходов больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ
(многофакторный логистический регрессионный анализ)

Признак	ОШ	95%ДИ	p
Одинокое проживание	10,9	2,5 - 47,1	0,001
Аневризма грудного/ брюшного отделов аорты	34,7	4,1 - 297,6	0,001
Повторный ОКС в анамнезе (2 и более эпизодов)	17,6	1,7 - 177,7	0,01
Нерегулярный прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов	4,6	1,1 - 18,6	0,03
ЯБЖ /ЯБДПК в анамнезе или эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ	4,5	1,2 - 16,5	0,02
Прием омепразола	9,9	2,4 - 39,8	0,001
ЧКВ в анамнезе	3,1	1,0 - 9,6	0,05
Стеноз аортального клапана I-II степени	4,4	0,4 - 49,6	0,2
Имплантация более двух стентов во время ЧКВ	4,3	0,4 - 47,4	0,2

Независимыми предикторами прогноз определяющих негативных исходов оказались следующие: одинокое проживание (ОШ 10,9, $p=0,001$), повторные эпизоды ОКС в анамнезе (ОШ 17,6, $p=0,01$), наличие аневризмы грудного или брюшного отделов аорты (ОШ 34,7, $p=0,001$), прием омепразола (ОШ 9,9, $p=0,0001$), нерегулярный прием блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов (ОШ 4,6, $p=0,03$), эрозивное поражение желудка или двенадцатиперстной кишки (ОШ 4,5, $p=0,02$). Выявлена тенденция к ухудшению прогноза при повторном ЧКВ в анамнезе (ОШ 3,1, $p=0,05$), при наличии стеноза аортального клапана (ОШ 4,4, $p=0,2$) или при множественном плановом стентировании, с имплантацией более 2-х стентов (ОШ 4,3, $p=0,2$).

Показатели, характеризующие функцию почек.

Показатели, характеризующие функцию почек, в зависимости от прогноз определяющих негативных исходов, представлены в таблице 25. У больных с прогноз определяющими негативными исходами содержания цистатина С было выше, а показатели СКФ_{MDRD} и СКФ_{Cre+CysC} ниже, чем у больных без негативных исходов.

Таблиц 25

Функция почек у больных с прогноз определяющими негативными исходами

Показатель \ Исход	Больные с негативными исходами		p
	Да, n = 38	Нет, n = 150	
Цистатин С, нг/мл ($M_{cp} \pm SD$)	986,9 $\pm$ 328,5	854,4 $\pm$ 206,9	0,02
Креатинин, мкмоль/л ($M_{cp} \pm SD$)	83,4 $\pm$ 21,1	79,5 $\pm$ 15,3	0,5
Ккp _{C&G} , мл/мин, ($M_{cp} \pm SD$)	97,5 $\pm$ 33,7	105,2 $\pm$ 32,1	0,2
СКФ _{MDRD} , мл/мин/1,73м ² ($M_{cp} \pm SD$)	75,5 $\pm$ 18,6	84,9 $\pm$ 17,1	0,02
СКФ _{Cre+CysC} , мл/мин ($M_{cp} \pm SD$)	81,2 $\pm$ 22,2	93,6 $\pm$ 21,6	0,004

Квинтильный анализ распределения негативных исходов в зависимости от содержания цистатина С (таблица 26) обнаружил тенденцию к увеличению частоты прогноз определяющих негативных исходов у больных, попавших в 4-5 квинтили распределения цистатина С (более 919 нг/мл).

Таблица 26

Распределение прогноз определяющих негативных исходов в зависимости от уровня цистатина С

Квинтили распределения	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄	Q ₅	Р для тенденции Q ₁ →Q ₅
Цистатин С, нг/мл	283-704	705-808	809-918	919-1025	1026-2179	0,4
Негативные исходы, %	13,9	17,1	16,7	20,0	31,4	

Результаты однофакторного регрессионного анализа показали лишь тенденцию к увеличению частоты прогноз определяющих негативных исходов в

1,8 раз (95%ДИ 0,8-4,0, $p=0,1$) при уровне цистатина С более 1025 нг/мл, что соответствовало верхней границе IV квинтиля распределения. При введении поправки на клинические факторы риска (пункт 3.4, таблица 24), прогностическая значимость цистатина С более 1025 нг/мл нивелировалась влиянием клинических факторов риска, определяющих развитие прогноз определяющих негативных исходов у больных стабильной ИБС длительно получающих ДАТТ после ЧКВ.

Анализ распределения больных с прогноз определяющими негативными исходами в зависимости от СКФ, рассчитанной с помощью трех формул, представлен на рисунке 19. Там же представлен риск развития прогноз определяющих негативных исходов в зависимости от величины СКФ, рассчитанный с помощью логистического регрессионного анализа.

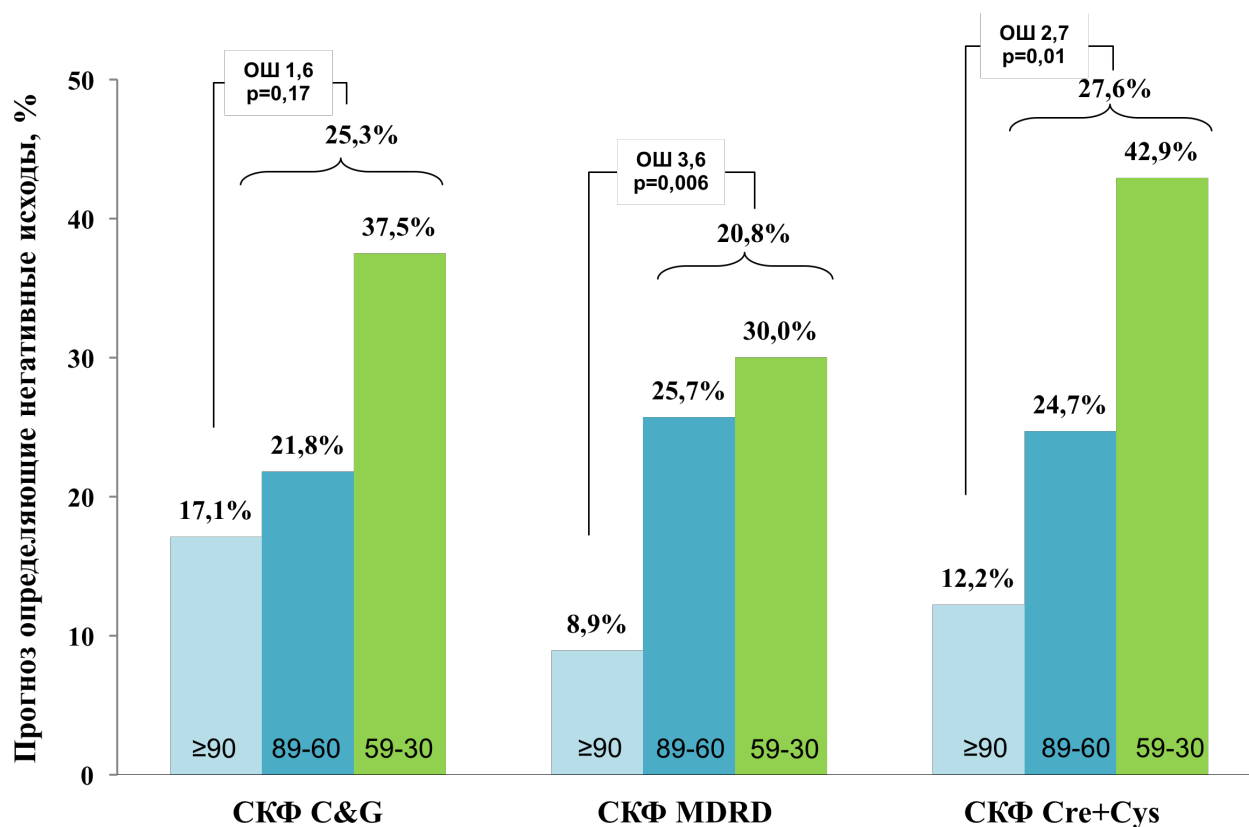


Рисунок 19. Частота негативных исходов в зависимости от величины СКФ.

Из данных, представленных на рисунке 19 видно, что прогноз определяющие негативные исходы достоверно нарастают по мере снижения СКФ, рассчитанной по формулам MDRD и Cre+CysC. Негативные исходы чаще

отмечались у больных со СКФ <90 мл/мин, рассчитанной по формулам MDRD и Cre+CysC, соответственно ОШ 3,6 (95%ДИ 1,4-9,3, p=0,0006) и 2,7 (95%ДИ 1,2-6,0, p=0,01). Похожая тенденция наблюдалась и при использовании формулы Cockcroft-Gault, ОШ составило 1,6 (95%ДИ 0,8-3,4, p=0,17) у больных с СКФ <90 мл/мин.

С целью поиска величины СКФ, связанной с прогноз определяющими негативными исходами мы провели квинтильный анализ распределения больных с негативными исходами в зависимости от величины СКФ (таблица 27).

Таблица 27

Прогноз определяющие негативные исходы в зависимости от поквинтильного распределение СКФ у больных стабильной ИБС, после ЧКВ в период ДАТТ

Квинтили Клиренс	Q₁	Q₂	Q₃	Q₄	Q₅	Р для тенденции Q₁ → Q₅
СКФ_{MDRD}, мл/мин	n=37 38,8– 67,5	n=38 67,6–79,8	n=38 79,9–87,9	n=38 88,0–97,9	n=37 98–133,9	0,02
Негативный исход, n %	13 35,1%	9 23,7%	9 23,7%	4 10,5%	3 8,1%	
СКФ_{Cre+CysC}, мл/мин	n=34 34,2–73,6	n=36 73,7–84,6	n=36 84,7- 94,2	n=36 94,3–109, 2	n=35 109,3–170,5	0,03
Негативный исход, n %	13 37,1%	9 25,0%	3 8,6%	6 16,7%	4 11,4%	
Ккр_{c&g}, мл/мин	n=37 40,5-74,0	n=38 74,1-92,8	n=38 92,9-108,3	n=38 108,4-131,2	n=37 131,3-197,5	0,7
Негативный исход, n %	9 24,3%	9 23,7%	7 18,4%	5 13,2%	8 21,6%	

При расчете СКФ_{MDRD} наибольшее число прогноз определяющих негативных исходов оказалось в первых трех квинтилях распределения с верхней границей СКФ 87,9 мл/мин/1,73м². Частота негативных исходов первых трех

квинтилей составила 35,1%, 23,7% и 23,7% соответственно, против 10,5% и 8,1% у больных четвертого и пятого квинтилей распределения p для тенденции 0,02. Рассматривая формулу СКФ_{Cre+CysC}, обнаружено, что в первом и втором квинтилях распределения отмечалась наибольшая частота негативных исходов - 37,1% и 25,0% соответственно, против 8,6%, 16,7% и 11,4% больных третьего, четвертого и пятого квинтилей соответственно, p для тенденции 0,03.

Значения СКФ, ассоциированные с прогноз определяющими негативными исходами, были проанализированы вместе с описанными выше клиническими факторами, определяющими негативные исходы (пункт 3.4, таблица 24).

Учитывая похожие и «высокие» значения ОШ для больных с аневризмой аорты, стенозом аортального клапана и повторными эпизодами ОКС в анамнезе (таблица 23), и для создания более устойчивой модели логистической регрессии, мы сочли возможным их объединение. При введении коррекции на клинические факторы риска отдельно для СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл /мин/1,73м² и отдельно для СКФ_{Cre+CysC} $\leq 84,6$ мл/мин оказалось, что риск развития прогноз определяющих негативных исходов увеличивался соответственно в (ОШ) 3,6, (95% ДИ 1,1 – 12,2, $p=0,03$) и 4,6 раз (95% ДИ 1,1 – 19,3, $p=0,03$). При включении одновременно СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл/мин/1,73м² и СКФ_{Cre+CysC} $\leq 84,6$ мл/мин в модель многофакторного логистического регрессионного анализа оказалось, что риск развития прогноз определяющих негативных исходов связан только со СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл/мин/1,73м². Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 28.

Независимыми предикторами прогноз определяющих негативных исходов оказались следующие: одинокое проживание (ОШ 9,8, $p=0,004$), проведение ЧКВ в анамнезе (ОШ 3,4, $p=0,04$), наличие аневризмы аорты, стеноза аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе (ОШ 16,5, $p=0,001$), прием омепразола (ОШ 14,3, $p=0,0009$) и СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл/мин/1,73м² (ОШ 4,7, $p=0,02$). Выявлена тенденция к ухудшению прогноза при эрозивном поражении желудка или двенадцатиперстной кишки (ОШ 2,9, $p=0,09$), при нерегулярном приеме блокаторов P₂Y₁₂ (ОШ 2,8, $p=0,2$)

при множественном плановом стентировании, с имплантацией более двух стентов (ОШ 8,1, $p=0,09$).

Таблица 28

Показатели, связанные с развитием прогноз определяющих негативных исходов у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ.

(многофакторный логистический регрессионный анализ)

Показатели	ОШ	95%ДИ	p
Одинокое проживание	9,8	2,1-46,3	0,004
Наличие аневризмы аорты, стеноза аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе	16,5	3,1-88,3	0,001
Прием омепразола	14,3	2,9-68,8	0,0009
ЧКВ в анамнезе	3,4	1,0-11,7	0,04
СКФ _{MDRD} $\leq 87,9$ мл/мин/1,73м ² (1-3 квинтили)	4,7	1,3 – 17,0	0,02
Эрозивный гастрит на фоне приема ДАТТ/ЯБЖ/ЯБДПК в анамнезе	2,9	0,8-9,9	0,09
Имплантация более двух стентов во время ЧКВ	8,1	0,7-94,5	0,09
Нерегулярный прием клопидогрела/тикагрелора	2,8	3,1-88,3	0,2

Коагуляционные показатели.

Распределение содержания коагуляционных показателей подробно рассмотрено в главе 2 (пункт 2.6, таблица 6). В обследуемой группе большинство (72,3%) больных имели повышенный уровень ИАП-1, 52% больных имели превышение нормальных значений Д-димера. У большинства больных содержание фибриногена, комплекса ПАП и комплекса ТАП-ИАП-1 находилось в пределах нормы, указанной производителем, соответственно 79,3%, 93,8% и 70,6% (таблица 6).

Следующим шагом нашего анализа был поиск взаимосвязи показателей гемостаза с прогноз определяющими негативными исходами. Учитывая близкую частоту негативных исходов во 2-м, 3-м и 4-м квинтилях распределения коагуляционных показателей, их объединили, и в дальнейшем частота

негативных исходов была проанализирована в трёх подгруппах: 1) у больных первого квинтиля, 2) у больных 2, 3 и 4 квинтиля и 3) у больных 5-го квинтиля распределения показателей.

Из данных, представленных на рисунке 20 видно, что с увеличением Д-димера отмечается достоверное увеличение частоты прогноз определяющих негативных исходов с 11% при уровне Д-димера $\leq 236,2$ нг/мл, до 17% при значениях Д-димера от 236,2 до 783,5 нг/мл и 37% при уровне Д-димера $>783,5$ нг/мл, p для тенденции 0,04.

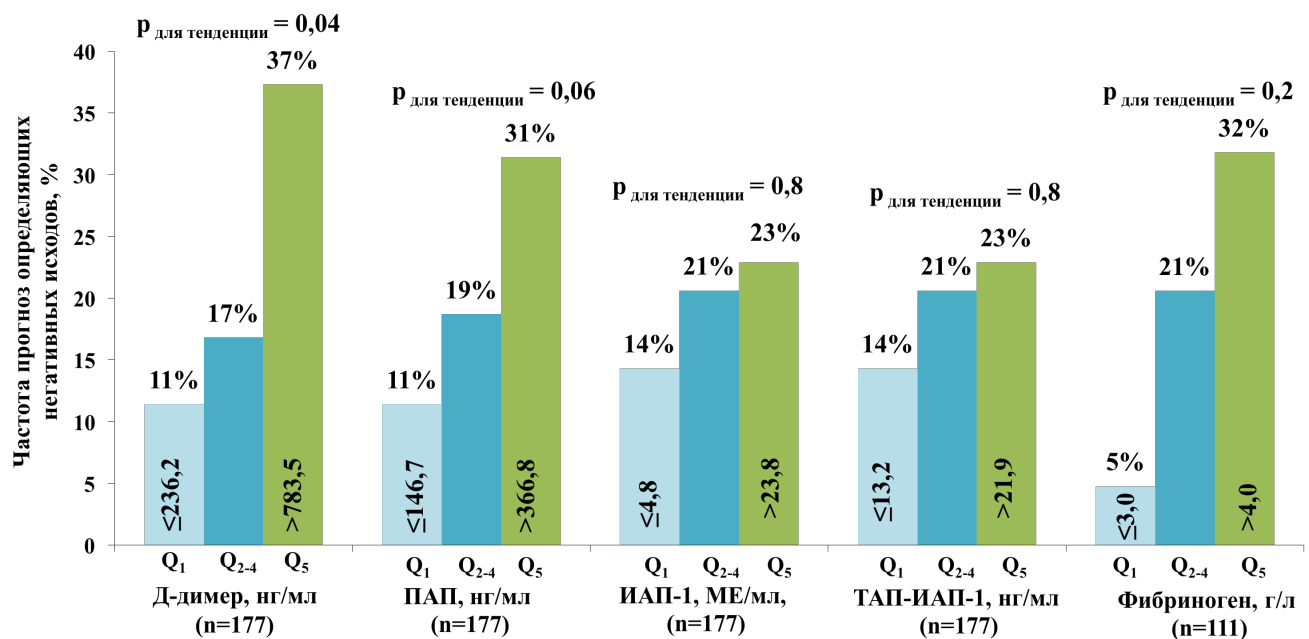


Рисунок 20. Частота прогноз определяющих негативных исходов у больных стабильной ИБС, длительно получающих ДАТТ после ЧКВ, в зависимости от исходного уровня коагуляционных показателей.

Тенденция к увеличению частоты прогноз определяющих негативных исходов, отмечена у больных со значениями комплекса ПАП, превышающими 146,7 нг/мл. Количество больных с клинически значимыми, большими кровотечениями (BARC 2-5) и тромбозами составило 11% у больных в первом квинтиле против 31% у больных в 5-м квинтиле распределения ПАП, p для тенденции 0,06.

Достоверной взаимосвязи комплекса ТАП-ИАП-1 и ИАП-1 с развитием негативных исходов обнаружено не было.

Отмечена тенденция к увеличению частоты прогноз определяющих негативных исходов по мере нарастания уровня фибриногена. В пятом квинтиле распределения фибриногена (> 4 г/л) (рисунок 20), частота клинически значимых, больших кровотечений (BARC 2-5) и тромбозов составила 32% против 5% у больных, попавших в первый квинтиль, p для тенденции 0,2.

Логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст показал, что из всех изученных коагуляционных показателей с риском развития прогноз определяющих негативных исходов связан лишь уровень Д-димера, превышающий 783,5 нг/мл (таблица 29).

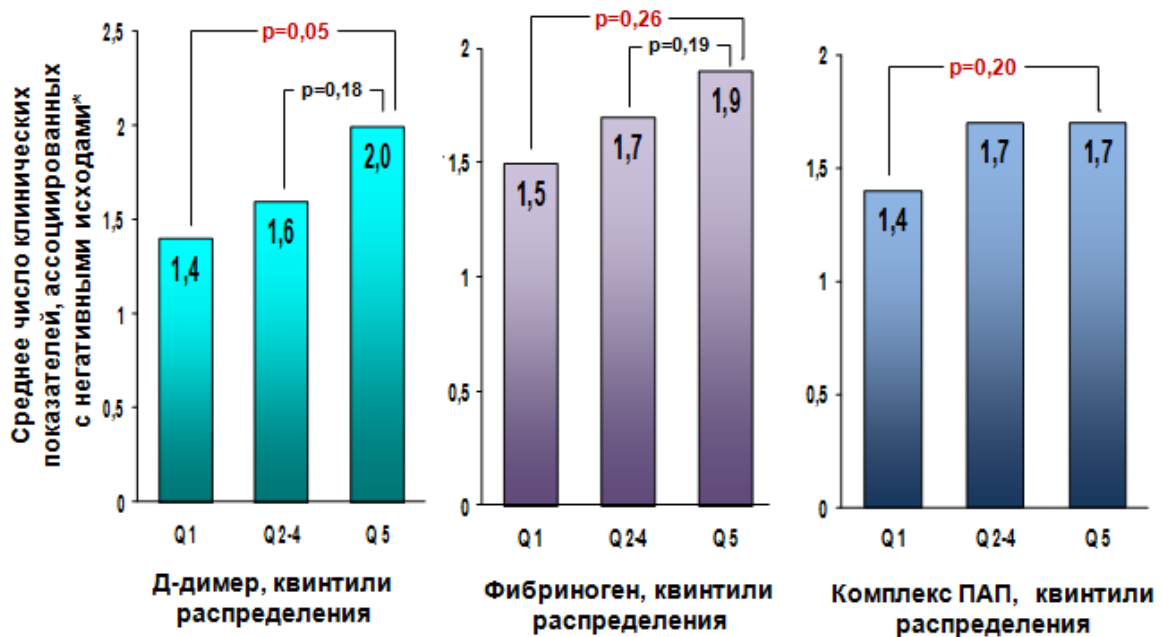
Таблица 29

Коагуляционные показатели и риск негативных исходов у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ (логистический регрессионный анализ с поправкой на пол и возраст)

Показатель	ОШ	95%ДИ	p
Фибриноген $Q_1 (\leq 3,0$ г/л) vs $Q_5 (> 4$ г/л)	8,6	0,9-80,5	0,06
Д-димер $Q_1 (\leq 236,2$ нг/мл) vs $Q_5 (> 783,5$ нг/мл)	5,0	1,2-19,7	0,02
Комплекс ПАП $Q_1 (\leq 146,7$ нг/мл) vs $Q_5 (> 366,8$ нг/мл)	2,9	0,8-10,8	0,1
Комплекс ИАП-1 $Q_1 (\leq 4,9$ нг/мл) vs $Q_5 (> 23,8$ нг/мл)	1,7	0,5-5,9	0,4

После включения в клиническую модель многофакторного анализа (пункт 3.4, таблица 24) значений Д-димера, превышающих 4-й квинтиль распределения, его связь с прогноз определяющими негативными исходами у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ, оказалась недостоверной ОШ 1,1 (95%ДИ 0,4-3,8, $p=0,9$). В то время как все клинические показатели сохранили свою достоверность по результатам многофакторного анализа.

Для каждого больного мы рассчитали среднее количество клинических факторов, доказавших свою прогностическую значимость в отношении развития прогноз определяющих негативных исходов в многофакторной модели (пункт 3.4, таблица 24). Как видно из данных, представленных на рисунке 21, по мере нарастания Д-димера увеличивается количество клинических факторов, ассоциированных с негативными исходами. Подобная тенденция отмечалась и для фибриногена, и комплекса ПАП, однако, она не достигала статистической значимости.



Примечание: * - большие, клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения и тромбозы

Рисунок 21. Клинические факторы развития прогноз определяющих негативных исходов в зависимости от распределения коагуляционных показателей.

Таким образом, клиническими факторами, связанными с прогноз определяющими негативными исходами оказались: одинокое проживание (ОШ 9,8 [95% ДИ 2,1-46,3], $p=0,004$), проведение ЧКВ в анамнезе (ОШ 3,4 [95% ДИ 1,0-11,7], $p=0,04$), наличие аневризмы аорты/стеноза аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе (ОШ 16,5 [95 ДИ 3,1-88,3], $p=0,001$), прием омепразола (ОШ 14,3 [95 ДИ 2,9-68,8], $p=0,0009$), снижение СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл /мин/1,73м² (ОШ 4,7 [95% ДИ 1,3-17,0], $p=0,02$).

Обнаружена тенденция к взаимосвязи прогноз определяющих негативных исходов с содержанием Д-димера и комплекса ПАП. Коагуляционным предиктором прогноз определяющих негативных исходов у больных стабильной ИБС является уровень Д-димера, превышающий 783,5 (Q_5) нг/мл vs $\leq 236,2$ нг/мл (Q_1) (ОШ 5,0, $p=0,02$) (по данным однофакторного регрессионного анализа). При этом связь Д-Димера с негативными исходами находится в прямой зависимости от количества имеющихся клинических факторов риска, отражающих «бремя» атеротромбоза

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность кровотечений у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ.

В последние десятилетия реваскуляризация миокарда методом ЧКВ является широко распространённым способом лечения ИБС. Ежегодно в Соединенных Штатах Америки проводится более 550000 процедур ЧКВ, с использованием более чем в половине случаев стентов с лекарственным покрытием [118]. В Российской Федерации в 2010 году выполнено 364 ЧКВ на 1 млн. населения [119]. Согласно принципам доказательной медицины всем больным ИБС, после выполнения ЧКВ, следует регулярно принимать ДАТТ [6,7]. У больных стабильной ИБС после ЧКВ антитромбоцитарная терапия включает в себя аспирин и клопидогрел.

Как показали результаты различных исследований и регистров COURAGE [2], CLARIFY [9], REACH (Российская часть регистра) [120, 121], ISCHEMIA [122], CORONOR [123], и крупных мета-анализов [10, 124] у больных стабильной ИБС частота тромбозов (ИМ, сердечно-сосудистая смерть, ИИ) в течение первого года наблюдения составляет от 1,7 до 5,45%.

Одной из немаловажных проблем при лечении антитромбоцитарными препаратами является безопасность. Частота больших и клинически значимых кровотечений у больных стабильной ИБС, принимающих ДАТТ, по результатам исследований (CHARISMA, CREDO, Ndrepera G. и соавт.) находится в диапазоне 1,7 – 4,9% [11,17,28].

Накоплено достаточно доказательств тому, что около 11,1% больных ИБС имеют низкую приверженность к ДАТТ из-за малых, не имеющих клинического значения, но «надоедливых» кровотечений [14]. У больных с различными проявлениями ИБС малые кровотечения встречаются значительно чаще больших. Так в работе P. Roy и соавт., малые («надоедливые») кровотечения составили 85,7% у 32,4% больных ИБС с геморрагическими осложнениями,

принимающими аспирин и клопидогрел после успешно выполненных процедур ЧКВ.

Задачей нашего исследования было оценить частоту, структуру кровотечений и найти клинические, биохимические и генетические показатели, определяющие безопасность применения ДАТТ у больных ИБС после планового ЧКВ. В нашем исследовании геморрагические осложнения оценивались по классификации BARC [125], одобренной рабочей группой по Тромбозам (2011г.) ЕОК для больных ОКС или стабильной ИБС после ЧКВ. В данной классификации объединены и структурированы по тяжести все ранее использовавшиеся определения кровотечений (TIMI, GUSTO, ACUITY, PLATO, GRACE, STEEPLE, ISTH).

В нашем исследовании, включившем пациентов стабильной ИБС, принимавших ДАТТ, частота всех кровотечений (BARC 1-5) составила 53,2% (48,7/100 ч/лет) в основном за счет развития в 51,1% (46,8/100 ч/лет) случаев малых (BARC 1) кровотечений. Большие (BARC 3-5) кровотечения случились в 3,2% (2,9/100 ч/лет) случаев, клинически значимые (BARC 2) кровотечения были у 9,0% (8,3/100 ч/лет). Интересным является факт, что доля больных, имевших большие и клинически значимые (BARC 2-5) кровотечения, оказалась сравнимой с частотой тромботических событий и составила 11,7%. В тоже время в исследовании G. Ndrepera и соавт., опубликованном в 2015, частота кровотечений BARC 2-5 была ниже, чем в нашем исследовании и составила 4,9% в течение 30 дней после ЧКВ [11]. В исследование G. Ndrepera и соавт. были включены больные стабильной ИБС, принимающие ДАТТ после ЧКВ. Возможно, большее число больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений в нашей работе, связано с более длительным периодом наблюдения и более тяжелым контингентом включенных больных, имеющих множество недостаточно откорректированных факторов риска ССЗ, в отличие от исследования G. Ndrepera и соавт., в котором гиперхолестеринемия встречалась только у 69,0% больных, курение в 14,9% случаев, АГ в 78,4% случаев. Среди «классических» факторов риска ССЗ в нашем исследовании АГ встречалась у

91% больных, сахарный диабет был у каждого пятого (21%), курил на момент включения в исследование каждый четвертый (23%). Более половины (68,6%) больных, несмотря на приём гиполипидемических препаратов, не достигали целевых значений ХС, а у 7% больных, принимающих гипотензивных препаратов, АД не достигало целевых значений. Результаты регистра REACH в Российской Федерации [121], продемонстрировали аналогичные результаты. Большинство больных со стабильным проявлением атеротромбоза, не достигали целевых значений корригируемых факторов риска: уровня ОХ, массы тела, АД, а четверть больных на момент включения в регистр продолжали курить.

В нашем исследовании частота малых кровотечений составила 51,1%, что близко к результатам работы P. Roy и соавт. [14]. Стоит отметить, что в нашем исследовании малые кровотечения не сопровождались снижением количества тромбоцитов и появились после назначения ДАТТ.

Клинические, коагуляционные и генетические факторы риска кровотечений у больных ИБС, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ.

Основной задачей нашего исследования был поиск клинических, коагуляционных и генетических факторов, связанных с кровотечениями, с отдельным анализом показателей, ассоциированных с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) и малыми (BARC 1) кровотечениями у больных, получающих комбинацию аспирина и клопидогрела (ДАТТ) в течение 1,1 года после ЧКВ.

У больных с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями чаще встречались такие показатели, как одинокое проживание, снижение средних значений СКФ, прием омепразола по поводу анамнеза ЯБЖ или ЯБДПК и нерегулярный прием ДАТТ по сравнению с больными без кровотечений (BARC 0). В нашей работе обнаружена связь больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений с содержанием Д-Димера. Содержание Д-димера у больных с кровотечениями BARC 2-5 оказалось выше,

чем у больных без кровотечений, соответственно: 559,8 (333,5; 937,5) нг/мл против 330,9 (241,7; 588,1) нг/мл, $p=0,04$. Показатели, характеризующие фибринолиз и фибриноген, не различались у больных с кровотечениями BARC 2-5 и без них.

Среди всех изученных клинических, коагуляционных и генетических показателей связи с развитием малых (BARC 1) кровотечений обнаружить не удалось. Единственным показателем, определяющим развитие малых (BARC 1) кровотечений у больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, оказалась величина ОПТ к АДФ < 205 PRU.

Данные литературы о пороговых значениях ОПТ к АДФ, связанных с крупными кровотечениями, у больных получающих аспирин и клопидогрел неоднозначны, а изучения значений ОПТ к АДФ у больных с малыми, «надоедливymi» кровотечениями в настоящее время не проводилось.

Эксперты американской коллегии кардиологов по реактивности тромбоцитов к АДФ [126] указывают на наличие связи с крупными кровотечениями более низких значений ОПТ к АДФ < 85 PRU. В качестве подтверждения данного положения приводятся данные мета-анализа D. Adari и соавт [127], объединившего 17 исследований, включивших в общей сложности 20839 больных. В мета-анализе показано, что риск развития больших и клинически значимых кровотечений увеличивается в 1,74 раза (95%ДИ 1,47-2,06, $p<0,00001$) при значениях ОПТ к АДФ < 95 PRU, и уменьшается в 0,84 раза (95%ДИ 0,71-0,99, $p=0,04$) при значениях ОПТ к АДФ более 208 PRU. По результатам нашей работы риск малых (BARC 1) кровотечений увеличивался и при значениях ОПТ к АДФ < 95 PRU в 6,0 раз (95%ДИ 1,6-22,1, $p=0,007$), однако значения чувствительности и специфичности соответственно составили 28% и 94,3% (по результатам ROC анализа).

Позиция экспертов Рабочей группы по тромбозам ЕОК [53] такова, значения ОПТ к АДФ менее 208 PRU ассоциируется с развитием крупных кровотечений. По результатам крупного исследования ADAPT-DES значения ОПТ к АДФ > 208 PRU были связаны с уменьшением риска развития больших и

клинически значимых кровотечений в 0,73 раза (95%ДИ 0,61 – 0,89, $p=0,002$) [63]. Также в исследовании ARMYDA-BLEEDS, риск больших кровотечений увеличивался в 4,5 раза у больных после ЧКВ с величиной ОПТ к АДФ < 189 PRU [66].

В нашей работе возникновение больших и клинически значимых (BARC 2-5) кровотечений, не было связано со значениями ОПТ к АДФ. Однако по результатам ROC-анализа значения ОПТ к АДФ менее 205 PRU оказались связаны с развитием малых кровотечений - площадь под ROC-кривой составила 0,69, $p<0,0001$, чувствительность и специфичность соответственно составили 86,0% и 47,8%. При этом риск развития малого кровотечения увеличивался в 7,8 раза (95 % ДИ 2,6-23,3), $p=0,0002$ при значениях ОПТ менее 205 PRU.

Известны различные клинические и генетические факторы, влияющие на величину ОПТ к АДФ на терапии клопидогрелом. Такие традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, как возраст, пол, сахарный диабет, почечная недостаточность, обострение атеротромбоза и т.д. оказались связаны с уровнем ОПТ к АДФ [128, 129].

В нашей работе найдена связь «высокой» ОПТ к АДФ (>205 PRU) с сахарным диабетом и носительством аллеля CYP2C19*2, что согласуются с данными исследования GIFT [130]. В данной работе было показано, что величина ОПТ к АДФ была выше в 2,5 и 4,5 раза при соответственно гетеро- и гомозиготном носительстве CYP2C19*2.

Результаты нашего исследования позволяют считать малые (BARC 1) кровотечения следствием эффективно проводимой антитромбоцитарной терапии, т.к. кровотечения появились только в связи с назначенной ДАТТ. Более того, среди 96 больных с малыми кровотечениями не было ни одного тромбоза стента против 6 тромбозов стентов, случившихся у остальных 92 больных.

Особенно важным в практическом отношении является отсутствие взаимосвязи между малыми (BARC 1) и большими, жизнеугрожающими (BARC 3-5) кровотечениями. Частота больших (BARC 3-5) кровотечений оказалась совершенно одинаковой у больных с наличием и отсутствием малых (BARC 1)

кровотечений, соответственно 3,13 % против 3,26 %, $p=0,9$. Таким образом, в нашей работе мы не нашли связи между малыми (BARC 1) и большими (BARC 3-5) кровотечениями, т.к. причина крупных кровотечений в большинстве случаев предопределена сопутствующей патологией (анамнез ЯБЖ/ЯБДПК, новообразования, крупные кровотечения в анамнезе и т.д.). Назначение ДАТТ в этом случае является пусковым фактором кровотечения. Учитывая все вышесказанное, перед началом назначения ДАТТ целесообразно проводить обследование, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений у больных стабильной ИБС, перед назначением ДАТТ. Малые (BARC 1) кровотечения, возможно, прогнозировать по величине ОРТ к АДФ, что показано в нашей работе.

Фармакогенетика клопидогрела и кровотечения.

Еще одной задачей нашей работы была оценка значимости генетических полиморфизмов в отношении безопасности ДАТТ у больных стабильной ИБС, после проведения планового ЧКВ.

Носительство аллеля ослабленного метаболизма клопидогрела (CYP2C19*2) обнаружено у 22,2 % больных, а аллеля ускоренного метаболизма (CYP2C19*17) в 32,5% случаев. Распределение аллельных вариантов CYP2C19*1,*2,*17 совпадало с данными исследования А.Л. Комарова и соавт. [131], проведенном на жителях центрального региона Российской Федерации.

В нашей работе было показано, что носительство аллелей усиленного метаболизма клопидогрела не ассоциируется с развитием любых типов кровотечений (малых, клинически значимых и больших), что подтверждено результатами мета-анализа [132].

Результаты различных исследований, оценивающих влияние генотипа CYP2C19*17 на риск развития геморрагических осложнений неоднозначны, что определяется разным контингентом больных, включенных в исследование и использованием различных режимов антиромбоцитарной терапии.

Носительство аллеля CYP2C19*2 не ассоциировалось с тромботическими осложнениями в обследованной группе больных ИБС, принимающих ДАТТ после ЧКВ.

Тромботические осложнения у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию после ЧКВ.

По результатам нашей работы частота тромбозов у больных ИБС, получавших ДАТТ по поводу планового ЧКВ в течение 1 года, оказалась достаточно высокой - 10,6%, что составило 9,7/100 ч/лет. Интересным является факт, что тромбозы в основном случились в сосудистых бассейнах, не подвергнутых стентированию. Так тромбоз установленного стента зарегистрирован только в 3,2% случаев (2,9/100 ч/лет). Среди других тромботических осложнений ИИ/ТИА отмечены в 2,1% случаев (1,9/100 ч/лет), ТЭЛА произошла у одного больного - 0,5% (0,5/100 ч/лет.).

Наши данные согласуется с результатами исследования Комарова А.Л., выполненного на жителях центрального региона Российской Федерации [5]. В работе А.Л. Комарова и соавт. частота фатальных и нефатальных ССО в группе больных стабильной ИБС в течение первого года наблюдения составила 10,7%. Возможно, большее количество тромботических исходов связано с включением в исследование как группы инвазивного лечения с имплантацией стентов I поколения (Cypher), так и группы консервативного лечения. Следует отметить, что в нашем исследовании всем больным стабильной ИБС было выполнено ЧКВ в основном с имплантацией стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute), продемонстрировавших меньшую тромбогенность по результатам различных мета-анализов, по сравнению со стентами первого поколения [94,124].

Частота тромботических осложнений в нашем исследовании оказалась существенно выше, чем Российской части регистра REACH, в котором частота ИМ, инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смерти составила 5,45%. В регистр REACH включали пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза,

возможно, что большее число тромботических исходов в нашем исследовании, связано с более тяжёлой категорией пациентов ИБС и с более широкими критериями тромботических осложнений, включавшими все проявления ОКС и ТЭЛА. В нашем исследовании пациенты хоть и имели стабильную стенокардию, но по общему «бремени» атеротромбоза обладали множеством недостаточно откорректированных факторов риска. Сопутствующее поражение церебрального бассейна имели более половины больных - 57,4% , инсульт или ТИА в анамнезе из них были у 6,9% больных. Поражение артерий нижних конечностей (ЛПИ $\leq 0,9$, $\geq 1,3$) отмечено в 17,6% случаев, при этом у 9,5% больных отмечалась клиника перемежающейся хромоты I-III стадии по классификации Фонтейна.

Анализ клинических, биохимических, ангиографических и генетических показателей, позволил выявить факторы, чаще встречающиеся у больных с тромбозами. При сравнении подгруппы больных без тромботических осложнений с подгруппой больных с тромбозами были выявлены достоверные различия между средними значениями содержания ТГ плазмы крови $2,3 \pm 1,0$ ммоль/л против $1,6 \pm 0,8$ ммоль/л соответственно ($p=0,0008$). Также показателями, связанными с атеротромбозом, оказались ИМ в анамнезе – 85%, аневризма аорты, стеноз аортального клапана или ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе - 45%, использование феморального сосудистого доступа при выполнении ЧКВ (в связи с частым проведением ЧКВ в анамнезе) – 45%, ХСН III ФК (NYHA) - 20%, одинокое проживание - 25%, прием омега-3 - 35,0%, прием мочегонных препаратов - 35%, нерегулярный прием блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов - 25%.

При исследовании свертывающей системы крови в обследованной группе больных стабильной ИБС, принимающих ДАТТ, обнаружено, что большинство больных (72,3%) имели повышенный уровень ИАП-1 - белка острой фазы, 52% больных имели превышение нормальных значений Д-димера, что говорит об активации каскада свертывания. Повышение ИАП-1, Д-димера в плазме крови отражает тяжесть общего «бремени» атеротромбоза и подтверждает результаты исследований А. Л. Комарова и соавт. [77].

ОПТ и тромботические осложнения.

В проведенном нами исследовании у больных стабильной ИБС принимающих ДАТТ после ЧКВ не обнаружено взаимосвязи тромботических исходов с величиной ОПТ к АДФ. Учитывая, что в литературе имеются данные о связи высоких значений ОПТ к АДФ с тромбозом стента у больных ОКС, подвергнутых ЧКВ (исследование GRAVITAS, ADAPT-DES) [62,63], мы отдельно проанализировали группу больных с тромбозом стента и повторным ЧКВ в целевом сосуде по сравнению с остальными больными. Следует особо подчеркнуть, что значения ОПТ к АДФ оказались достоверно выше в группе больных с тромбозом стента и повторным ЧКВ в целевом сосуде и составили $228,3 \pm 43,0$ PRU, против $171,2 \pm 62,6$ PRU ($p=0,02$) у остальных пациентов. Поиск «отрезных границ» величины ОПТ к АДФ для тромботических осложнений представляется нецелесообразным из-за малочисленности группы. Следует подчеркнуть, что в субанализе исследования ADAPT-DES показана достоверная связь «высокой» ОПТ > 208 PRU только для больных ОКС, у стабильных больных эта связь была менее очевидна [64].

Позиция экспертов Рабочей группы по тромбозам ЕОК [53] такова, что исследование ОПТ может обсуждаться у отдельных больных со стабильным проявлением ИБС после ЧКВ, получающих клопидогрел, когда результат может повлиять на выбор другого блокатора рецептора P_2Y_{12} тромбоцитов. Например, в случае неожиданного тромбоза стента на фоне приверженности к клопидогрелу, а также при очень высоком риске тромбоза стента (множественное стентирование у больных высокого риска, неудовлетворительные результаты ЧКВ), при ЧКВ на единственной проходимой артерии, на стволе ЛКА, бифуркации ЛКА.

Приверженность к лечению у больных ИБС.

В нашей работе больные с большими, клинически значимыми (BARC 2-5), малыми (BARC 1) кровотечениями чаще пропускали прием клопидогрела и/или аспирина. В случае развившегося большого кровотечения временное

прерывание ДАТТ оправдано, но может быть возобновлено после индивидуальной оценки риска тромботических осложнений и тяжести кровопотери. Напротив малые кровотечения не являются основанием даже для временной отмены ДАТТ. У больных с высоким риском ССО (ОКС, ТЭЛА, недавно выполненное ЧКВ) риск тромбоза превышает риск геморрагических осложнений.

В нашем исследовании больные с малыми (BARC 1) кровотечениями чаще нерегулярно принимали аспирин и клопидогрел, соответственно в 15,6 % и 14,6 % случаев, что было достоверно чаще, чем у больных без малых кровотечений. При этом тромбозов стентов у больных с малыми (BARC 1) кровотечениями отмечено не было, против 6,52% тромбозов стентов у больных без малых кровотечений ($p=0,02$). Таким образом, прерывание ДАТТ в группе больных с малыми кровотечениями не ассоциировалось с увеличением частоты тромбозов стентов.

В нашей работе больные с тромбозами хоть и достоверно чаще пропускали прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов (в 25% случаев), но это не оказало достоверного влияния на увеличение частоты прогноз определяющих негативных исходов после ЧКВ. По результатам многофакторного анализа было показано, что нерегулярный прием блокатора P_2Y_{12} -рецепторов в 4,6 раз (95%ДИ 1,1-18,6, $p=0,03$) увеличивает риск прогноз определяющих негативных исходов после выполнения планового ЧКВ. Однако при добавлении в многофакторный анализ показателей СКФ и объединении повторных эпизодов ОКС в анамнезе, аневризмы аорты, стеноза аортального клапана (для создания более устойчивой модели логистической регрессии), влияние нерегулярного приема P_2Y_{12} -рецепторов на прогноз определяющие негативные исходы оказалось недостоверным.

В исследовании ITALIC [133], опубликованном в 2015 году показано, что ранее прекращение блокаторов P_2Y_{12} рецепторов в сроки 6 месяцев от момента выполнения ЧКВ не ухудшает прогноз. В исследование был включен 2031 пациент, после имплантации стентов, покрытых эверолимусом. Период

наблюдения составил 24 месяца. Более половины больных, включенных в исследование, имели стабильную ИБС или безболевою форму ишемии миокарда. У больных принимающих ДАТТ в течение 12 месяцев не найдено достоверных отличий по частоте смерти от любых причин, ИМ, ИИ, потребности в проведении срочного ЧКВ и больших кровотечениях по классификации TIMI по сравнению с группой больных, принимающих ДАТТ в течение 6-ти месяцев (1,5% против 1,6%, $p=0,85$).

Прогноз определяющие негативные исходы у больных ИБС, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию.

Анализ клинических и лабораторных показателей, позволил выявить факторы, чаще встречающиеся у больных с тромбозами и кровотечениями BARC 2-5. Больные с большими, клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями и тромбозами чаще имели повышенные значения ТГ плазмы крови, снижение показателей СКФ, ЧКВ в анамнезе, при выполнении ЧКВ чаще использовался феморальный доступ, и больные с тромбозами и кровотечениями BARC 2-5 чаще проживали в одиночестве. Учитывая обнаружение одинаковых характеристик, которые чаще встречались как у больных с тромбозами, так и у больных с кровотечениями BARC 2-5, мы объединили вышеуказанные группы больных под общим названием прогноз определяющие негативные исходы. Это позволило нам в дальнейшем анализе изучить влияния клинических и биохимических показателей на риск развития негативных исходов.

Мета-анализы и различные регистры, оценивающие факторы риска кровотечений и тромбозов в основном касаются больных ОКС, тем не менее, клинические факторы риска больных стабильной ИБС, подвергшихся плановому ЧКВ, совпадают с факторами риска больных ОКС. Чаще всего в исследованиях, фигурируют общеизвестные факторы риска ССО, к которым относят пожилой возраст, женский пол, сахарный диабет, процедуры КШ/ЧКВ в анамнезе, почечная и сердечная недостаточности, а также срочность выполнения ЧКВ у больных ОКС.

Наша работа подтвердила результаты многих исследований, показавших общность факторов риска тромбозов и крупных кровотечений [11, 134]. Так в исследовании Ndrepera G. и соавт., [11] включившем 9035 больных стабильной ИБС, принимавших ДАТТ после ЧКВ, показано, что пожилой возраст, артериальная гипертензия, почечная недостаточность являются общими факторами риска тромбозов и кровотечений в течение 1 года наблюдения. В нашем исследовании независимыми предикторами развития негативных исходов оказались факторы, отражающие тяжесть атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов, одинокое проживание и СКФ $\leq 87,9 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$. Также нами были получены данные, указывающие на связь приема омепразола с негативным прогнозом больных ИБС, принимающих ДАТТ по поводу планового ЧКВ.

Омепразол и другие ИПН (лансопразол, рабепразол, эзомепразол и пантопразол), так же как и клопидогрел метаболизируются с помощью системы ферментов цитохрома р450, а именно изоформы CYP2C19. Увеличение риска развития тромбозов на фоне совместного приема клопидогрела и ИПН связывают как с нарушением процессов всасывания клопидогрела, так и с конкурентным взаимодействием ИПН с изоформой CYP2C19, что может препятствовать трансформации клопидогрела в активный метаболит. При сравнении эффективности клопидогрела в отношении подавления агрегации тромбоцитов на фоне приема омепразола, пантапразола и эзомепразола, в работе D. Sibbing было показано, что совместное использование омепразола и клопидогрела ассоциируется с более высокими значениями агрегации тромбоцитов к АДФ [135].

По нашим данным только больные с большими и клинически значимыми (BARC 2-5) кровотечениями достоверно чаще имели ЯБЖ/ЯБДПК в анамнезе - в 31,8% случаев, и принимали омепразол в 36,4% случаев. В задачи данного исследования не входило подробное изучение ассоциации различных ИПН с развитием прогноз определяющих негативных исходов у больных ИБС, переживших плановое ЧКВ.

К настоящему времени известны результаты двух крупных мета-анализов, изучивших влияние совместного назначения клопидогрела и ИПН на риск развития неблагоприятного прогноза.

В одном мета-анализе [136], включившем 159138 человек показано, что назначение ИПН совместно с клопидогрелом на 29% увеличивает риск развития негативного прогноза, включающего ИМ, ИИ, сердечно-сосудистую смерть и реваскуляризация целевого сосуда. Помимо негативного влияния на прогноз в мета-анализе показано отсутствие влияния на увеличение общей смертности при совместном назначении клопидогрела и ИПН, а риск желудочно-кишечных кровотечений уменьшался на 50%.

Но данные другого мета-анализа [137], объединившего 93278 больных было показано отсутствие взаимосвязи между приемом ИПН и риском развития неблагоприятного прогноза.

Результаты двух крупных мета-анализов [136, 137], неоднозначны, что определяется различными критериями включения и небольшим количеством рандомизированных исследований, специально спланированных для оценки эффективности и безопасности совместного назначения ИПН и клопидогрела. В единственном рандомизированном двойном слепом исследовании COGENT (Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events), по оценке совместного использования клопидогрела и омепразола, показано снижение частоты развития желудочно-кишечных осложнений и отсутствие увеличения частоты ССО (ИМ/ИИ/ потребность в проведении реваскуляризации/сердечно-сосудистая смерть) в группе омепразола [138]. Однако данное исследование было прекращено досрочно в связи с финансовыми трудностями.

Результаты нашего исследования согласуются с данными исследования А.Л. Комарова и соавт. [131], опубликованными в 2011 году. В исследование было включено 399 больных преимущественно со стабильным проявлением ИБС, проживающими в центральном регионе РФ. В многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса показано, что прием омепразола в 1,8 раз (95% ДИ 0,9-3,4, $p=0,05$) увеличивал сердечно-сосудистой смерти, ИМ, ИИ,

потребности в проведении повторной реваскуляризации в течение всего периода наблюдения, который составил 18 месяцев.

Учитывая неоднозначность и противоречивость полученных результатов, требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности совместного применения клопидогрела и различных ИПН. Таким образом, многие эксперты [139, 140.] рекомендуют соблюдать осторожность совместного применения клопидогрела и ИПН. Следует назначать ИПН только у больных высокого риска развития желудочно-кишечных кровотечений, при неэффективности H2-агонистов.

Показатели, характеризующие функцию почек, и прогноз определяющие негативные исходы.

Одной из задач нашей работы было изучить показатели, характеризующие значимость цистатина С и СКФ как факторов риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих ДАТТ по поводу планового ЧКВ.

Результаты различных исследований показали, что распространенность ХБП у лиц с ИБС достаточно велика, и составляет от 18,8% (у больных стабильной ИБС) до 42% (у больных с различными проявлениями ОКС) [141, 142].

Снижение $СКФ_{MDRD} < 60$ мл/мин/1,73м² в нашей работе было отмечено лишь в 10,6% случаев, что вероятно связано с исключением из исследования больных со $СКФ_{MDRD} < 30$ мл/мин/1,73м², в связи с использованием у всех пациентов радиоконтрастных лекарственных препаратов во время эндоваскулярных вмешательств.

В различных исследованиях доказано, что снижение $СКФ \leq 60$ мл/мин является независимым фактором риска тромботических [143], и геморрагических осложнений [144, 145]. У больных ОКС снижение функции почек является независимым фактором риска развития ССО [143, 146-148]. Взаимосвязь ХБП с риском неблагоприятного прогноза у больных со стабильным проявлением ИБС, исследована в меньшей степени [149-151].

Учитывая простоту и легкость применения формулы Cockcroft-Gault, данное уравнение используется во многих исследованиях для оценки функции почек [143, 146- 148]. По результатам нашей работы оказалось, что при измерении СКФ по формуле Cockcroft-Gault отмечался наибольший разброс значений клиренса креатинина: среднее значение (M) и средне-квадратичное (SD) отклонение составили $103,6 \pm 32,4$ мл/мин, по сравнению с формулами MDRD и Cre+CysC, где (M $\pm$ SD) соответственно составили - $83,0 \pm 17,8$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $p < 0,0001$, и $91,1 \pm 22,1$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$, $p = 0,0003$. При этом результаты однофакторного логистического регрессионного анализа, показали лишь тенденцию к увеличению частоты прогноз определяющих негативных исходов у больных со СКФ_{Cockcroft-Gault} < 90 мл/мин - ОШ 1,6 (95%ДИ 0,8-3,4, $p = 0,17$).

При использовании формулы MDRD необходимо использовать более сложное математическое уравнение, по сравнению с формулой Cockcroft-Gault. Но методика определения СКФ по уравнению MDRD хорошо валидизирована относительно эталонных методов оценки СКФ в общей популяции, а преимущество формулы доказано в многочисленных крупномасштабных международных исследованиях [38, 110]. В нашей работе риск прогноз определяющих негативных исходов увеличивался при начальном снижении СКФ_{MDRD}. Наибольшее ОШ развития негативных исходов при наименьших значениях статистической значимости было при снижении СКФ < 90 мл/мин по уравнению MDRD, при этом риск развития прогноз определяющих негативных исходов увеличивался в 3,6 раза (95%ДИ 1,4-9,3, $p = 0,0006$). Более детальный квинтильный анализ позволил определить отрезные границы СКФ_{MDRD}, ассоциированные с негативными исходами. Так по результатам многофакторного регрессионного логистического анализа независимым фактором прогноз определяющих негативных исходов оказалось снижение СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ - ОШ 3,6 [95% ДИ 1,1-12,2], $p = 0,03$.

Недостатком формул MDRD и Cockcroft-Gault является неточность измерения СКФ, т.к. на концентрацию креатинина в крови оказывают влияние множество факторов. В течение последних десятилетий в качестве более точного

метода для оценки функции почек и прогнозирования ССО рассматривается расчет СКФ по цистатину С.

В нашем исследовании включение цистатина С в формулу для расчета СКФ не принесло дополнительной пользы в прогнозировании негативных исходов, по сравнению с формулой MDRD. Отрезные границы СКФ, связанные с прогноз определяющими негативными исходами для формул MDRD и $\text{Cre} + \text{CysC}$ оказались приблизительно одинаковыми и составили соответственно $\leq 87,9$ мл /мин/1,73м² и $\leq 84,6$ мл /мин/1,73м². При этом одновременное включение показателей СКФ_{MDRD} и СКФ_{Cre+CysC} в модель многофакторного логистического регрессионного анализа показало, что риск развития прогноз определяющих негативных исходов связан только со СКФ_{MDRD} $\leq 87,9$ мл /мин/1,73м² - ОШ 4,7 [95% ДИ 1,3-17,0], $p=0,02$.

Многочисленные исследования показали, что значительное повышение уровня цистатина С (1500-2000нг/мл и более) связано риском ССО у больных ОКС, у больных сердечной недостаточностью [43-45, 50]. По данным работы А.Л. Комарова и соавт [45], у больных стабильной ИБС уровень цистатина С >1500 нг/мл был связан с увеличением частоты тромботических и геморрагических осложнений после проведения процедур ЧКВ.

В нашей работе однофакторный регрессионный анализ показал, что при уровне цистатина С >1025 нг/мл риск прогноз определяющих негативных исходов увеличивался в 1,8 раз (95%ДИ 0,8-4,0, $p=0,1$). При этом многофакторный анализ, учитывающий влияние клинических факторов риска прогноз определяющих негативных исходов, не показал значимого влияния уровня цистатина С >1025 нг/мл на прогноз. Возможно, данное обстоятельство связано с включением в исследование больных со стабильным проявлением ИБС, представляющих собой группу относительно низкого риска атеротромботических осложнений, по сравнению с больными ОКС, имеющими «более высокое» содержание цистатина С в плазме крови (1500-2000нг/мл и более). В нашей работе среднее содержание цистатина С составило $880,6 \pm 240,7$ нг/мл, и только в 2,3% случаев было отмечено повышение цистатина С более

1500 нг/мл. Таким образом, оценка связи «высокого» содержания цистатина С с прогноз определяющими негативными исходами представляется нецелесообразной из-за малочисленности группы больных, имеющих повышение цистатина С более 1500 нг/мл.

Коагуляционные показатели и прогноз определяющие негативные исходы.

Одной из задач нашего исследования был возможный поиск взаимосвязи коагуляционных показателей с прогноз определяющими негативными исходами у больных ИБС, принимающих ДАТТ.

Наши данные подтверждают, что несмотря на проводимую ДАТТ, у половины больных сохраняется активация каскада свертывания крови. Возможно, что у данной категории больных действия антитромбоцитарных препаратов недостаточно и следует обсуждать возможность добавления к ДАТТ антикоагулянтов. Эффективность назначения ривароксабана совместно с ДАТТ у больных, недавно перенесших ОКС, показана в исследованиях ATLAS ACS 2-TIMI 51 [152]. Добавление ривароксабана к ДАТТ существенно снижает как показатель кардиоваскулярной смерти, так и частоту смерти от всех причин, но ценой увеличения крупных, но не фатальных кровотечений.

В нашей работе была установлена достоверная зависимость между содержанием Д-Димера и прогноз определяющими негативными исходами. Частота последних нарастала по мере увеличения Д-Димера, достигая 37% у больных со значениями Д-Димера, превышающими 783,5 нг/мл. Тенденции к увеличению негативных исходов отмечались по мере нарастания содержания комплекса ПАП, отражающего реальную фибринолитическую активность плазмы крови ($p=0,06$) и фибриногена ($p=0,2$). Проведенная в дальнейшем стандартизация по полу и возрасту сохранила значимость Д-Димера в отношении риска развития негативных исходов. Риск тромбозов и кровотечений BARC 2-5 увеличивался в 5,0 раз (95%ДИ 1,2-19,7, $p=0,02$) при увеличении содержания Д-димера более 783,5 нг/мл.

Связь Д-Димера с кровотечениями и тромбозами находили и другие исследователи [153]. Так в исследовании ARISTOTLE у больных, принимающих оральные антикоагулянты в связи с наличием неклапанной фибрилляции предсердий, высокий уровень Д-димера остался независимым фактором риска крупных кровотечений и тромботических осложнений.

Результаты проведенного многофакторного анализа выявили, что наибольшей предсказательной ценностью в определении прогноза больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановых процедур ЧКВ обладают клинические факторы. Ими оказались одинокое проживание, снижение СКФ менее 88 мл/мин/1,73м², ЧКВ в анамнезе, аневризма аорты, стеноз аортального клапана, ≥ 2 эпизодов ОКС в анамнезе, приём ИПН. Все эти факторы отражают тяжесть пациентов и общее «бремя» атеротромботического поражения. Включение в клиническую модель Д-Димера нивелировало его значимость в отношении риска негативных исходов, обнаруженную в однофакторном анализе. Возможно, это обусловлено тем, что уровень Д-Димера определяется возрастом [154] и количеством имеющихся клинических факторов риска, ассоциированных с негативным прогнозом [77, 155]. По мере увеличения количества факторов риска, ассоциированных с негативным прогнозом, отмечается отчётливая тенденция к нарастанию содержания Д-Димера.

Среди ограничений нашего исследования следует отметить небольшой объем выборки больных стабильной ИБС и относительно короткий (1 год) период наблюдения.

В нашем исследовании при определении длительности ДАТТ мы руководствовались рекомендациями по реваскуляризации миокарда ЕОК от 2010 года, в которых рекомендуемая длительность ДАТТ составляла 12 месяцев [8].

Накопление результатов исследований с установкой стентов с лекарственным покрытием 3 поколения, основанных на биорассорбимых полимерах (Biolimus), указывает на возможность укорочения сроков ДАТТ, что нашло своё отражение в рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда от 2014года [6,7]. Длительность приёма ДАТТ у больных стабильной ИБС после

планового ЧКВ сокращена до 6 месяцев. Продолжение ДАТТ более 6 месяцев может рассматриваться у отдельных больных при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений.

Таким образом, результаты нашей работы, выполненной у больных стабильной ИБС принимающих ДАТТ, показали необходимость оценки риска кровотечений перед назначением антитромботических препаратов. Эффективность и безопасность ДАТТ определяется соотношением тромбозов и крупных кровотечений у больных ИБС, после планового ЧКВ. По результатам нашей работы, тромбозы случились в 10,6% случаев, в основном за счет эпизодов ОКС в 8,5% случаев, среди которых было два фатальных ИМ. При этом клинически значимые и большие кровотечения (BARC 2-5) были соответственно в 9% и 3,2% случаев. В данном случае значимым является определение тромботических осложнений у больных ИБС, принимающих ДАТТ после ЧКВ. Этот факт дает основание для сохранения ДАТТ, по крайней мере, в течение 1 года после ЧКВ со стентированием стентами I и II поколения, а может и на более длительное время, что подтверждено результатами исследований DAPT [18] и PEGASUS TIMI 54 [19].

Выводы

1. У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ, частота больших (BARC 3-5) и клинически значимых (BARC 2) кровотечений составила соответственно 3,2% (2,9/100 ч/лет) и 9% (8,3/100 ч/лет). Малые (BARC1) кровотечения были самыми частыми и отмечались у половины (51,1%, 46,8/100 ч/лет) больных.
2. У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ, частота всех тромботических осложнений составила 10,6% (9,7/100 ч/лет), среди них ОКС - 8,5% (7,8/100 ч/лет) (тромбоз стента - 3,2%, 2,9/100 ч/лет), ИИ/ ТИА – 2,1% (1,9/100 ч/лет), ТЭЛА - 0,5% (0,5/100 ч/лет).
3. Прогноз определяющие негативные исходы, объединившие BARC 2-5 кровотечения и тромботические осложнения, отмечались у 20,2% (18,5/100 ч/лет) больных. Независимыми клиническими факторами риска негативных исходов оказались: одинокое проживание ((ОШ 9,8, 95% ДИ 2,1-46,3, $p=0,004$), наличие аневризмы аорты/стеноза аортального клапана или как минимум 2 и $>$ эпизодов ОКС в анамнезе (ОШ 16,5, 95% ДИ 3,1-88,3, $p=0,001$), приём омепразола (ОШ 14,3, 95% ДИ 2,9-68,8, $p=0,0009$), ЧКВ в анамнезе (ОШ 3,4, 95% ДИ 1,0-11,7, $p=0,04$), СКФ_{MDRD} $\leq$ 87,9 мл/мин/1,73м² (ОШ 4,7, 95% ДИ 1,3-17,0, $p=0,02$)).
4. Среди изученных коагуляционных показателей связь с негативными исходами установлена только для Д-Димера. Для значений Д-Димера $>783,5$ нг/мл против ≤ 236 нг/мл ОШ составило 5,0 (95%ДИ 1,2-19,7), $p=0,02$. Влияние Д-Димера зависело от количества имеющихся факторов риска негативных исходов, отражающих «бремя» атеротромбоза.
5. У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ, возникающие малые кровотечения не ухудшают прогноза и не связаны с большими кровотечениями. У больных с малыми кровотечениями не было ни одного тромбоза стента, что отражает эффективно проводимую ДАТТ.
6. У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ, значения ОРТ к АДФ менее 205 PRU в тесте VerifyNow связаны с развитием малых кровотечений: стандартизованное ОШ 7,8 (95%ДИ 2,6-26,3), $p=0,0002$.

Величина ОПТ к АДФ ≥ 205 PRU не связана с тромботическими исходами, но ассоциируется с наличием сахарного диабета и носительством медленно функционирующего аллеля (CYP2C19 *1/*2 и *2/*2) метаболизма клопидогрела: стандартизованные ОШ соответственно 5,3 [95%ДИ 1,6-17,0], $p=0,005$ и 6,1 [95% ДИ 2,1-16,9] $p=0,0006$.

Практические рекомендации

У больных ИБС, длительно получающих ДАТТ после планового ЧКВ риск малых (BARC 1) кровотечений возрастает при значениях ОПТ к АДФ < 205 PRU. Малые (BARC 1) кровотечения отражают эффективно проводимую ДАТТ и не связаны с большими кровотечениями и прогноз определяющими негативными исходами. Исследование ОПТ к АДФ на терапии клопидогрелом, для оценки риска тромботических осложнений, у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ, не рекомендовано.

Список литературы

1. Демографический ежегодник России: статистический сборник. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) / М. А. Дианов [и др.]. – М.: Росстат, 2014. – 263 с.
2. Boden, W.E. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease / W.E. Boden, R.A. O'Rourke, K.K. Teo et al. // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – P. 1503 - 1516.
3. Frye, R.L. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease / R.L. Frye, P. August, M.M. Brooks et al. // New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 360. – P. 2503 - 2515.
4. Pursnani, S. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / S. Pursnani, F. Korley, R. Gopaul et al. // Circulation: cardiovascular interventions. – 2012. – Vol. 4. – P. 476 - 490.
5. Комаров, А.Л. Сравнение эффективности консервативного и инвазивного лечения больных стабильной ИБС (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А.Л. Комаров, Т.А. Илющенко, О.О. Шахматова и соавт. // Кардиология. – 2012. – № 8 – С. 4-14.
6. Клинические рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014 / Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 2 (118). – С. 5 - 81.
7. Windecker, S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J.P. et al. // European Heart Journal. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541 - 2619.

8. Wijns, W. Task Force Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization./ W. Wijns, P. Kolh, N. Danchin et al. // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 20. – P. 2501 - 2555.
9. Steg, P.G. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry / P.G. Steg, N. Greenlaw, J.C. Tardif et al. // European Heart Journal. – 2012. –Vol. 33. – P. 2831 - 2840.
10. Schomig, A. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease / A. Schomig, J. Mehilli, A. de Waha et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. - Vol. 52. – P. 894 – 904.
11. Ndrepepa, G. Procedure-related bleeding in elective percutaneous coronary interventions / G. Ndrepepa , T. Stephan , K.A. Fiedler et al. // European Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 45. – P. 263 - 273.
12. Ben-Dor, I. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents / I. Ben-Dor, R. Torguson, M. Scheinowitz et al. // Am. Heart. Journal. – 2010. – Vol. 159, № 5. – P. 871 - 875.
13. Jason, J.B. Prognostic Impact of Periprocedural Bleeding and Myocardial Infarction after Percutaneous Coronary Intervention in Unselected Patients: Results from the EVENT (Evaluation of Drug-Eluting Stents and Ischemic Events) Registry / J.B. Lindsey, S.P. Marso, M. Pencina, et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. –Vol. 2, № 11. – P. 1074 - 1082.
14. Roy, P. Impact of "nuisance" bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation / P. Roy, L. Bonello, R. Torguson et al. // American Journal of Cardiology. - 2008. – Vol. 102. – P. 1614 - 1617.

15. Mehran, R. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium / R. Mehran , S.V. Rao, D.L. Bhatt et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 2736 - 2747.
16. Панченко, Е.П. Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильным проявлениями атеротромбоза / Е.П. Панченко, Е.С. Кропачева // *Атеротромбоз*. – 2009. – № 1. – С. 38 - 54.
17. Berger, P.B. Bleeding Complications With Dual Antiplatelet Therapy Among Patients With Stable Vascular Disease or Risk Factors for Vascular Disease Results From the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) Trial / P.B. Berger, D.L. Bhatt, V. Fuster et al. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P. 2575 - 2583.
18. Giustino, G. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Giustino , U. Baber , S. Sartori et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65. – P. 1298 - 1310.
19. Bonaca, M.P. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction / M.P. Bonaca, D.L. Bhatt, M. Cohen et al. // *England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – P. 1791 - 1800.
20. Mehran, R. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomaX to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials / R. Mehran , S. Pocock , E. Nikolsky et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 4. – P. 654 - 664.
21. Moscucci, M. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / M. Moscucci, K.A. Fox, C.P. Cannon et al. // *European Heart Journal*. – 2003. – Vol. 24. – P. 1815 – 1823.

22. Панченко, Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е.П. Панченко, А.Б Добровольский – М.: Издательство Спорт и культура, 1999. – 462 с.
23. Baigent, C. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins et al. // British Medical Journal. – 2002. – Vol. 324. – P. 71 – 86.
24. Ruggeri, Z.M. Mechanisms initiating platelet thrombus formation / Z.M. Ruggeri // Journal of Thrombosis and Haemostasis – 1997. – Vol. 78. – P. 611 - 616.
25. Stone, G.W. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis / G.W. Stone, A. Maehara, A.J. Lansky et al. // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – P. 226 - 235.
26. Serebruany, V.L. Assessment of bleeding events in clinical trials—proposal of a new classification / V.L. Serebruany, D. Atar // American Journal of Cardiology. - 2007. – Vol. 99. – P. 288 – 290.
27. Hamon, M. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease / M. Hamon , G. Lemesle , O. Tricot et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64. – P. 1430 - 1436.
28. Steinhubl, S.R. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial / S.R. Steinhubl, P.B. Berger, J.T. Mann et al. // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2411 - 2420.
29. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction / The GUSTO Investigators // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 329. – P. 673 - 682.
30. Chesebro, J.H. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge / J.H. Chesebro, G. Knatterud, R. Roberts et al. // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 142 – 154.

31. Montalescot, G. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention / G. Montalescot, H.D. White, R. Gallo et al // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P. 1006 - 1017.
32. Quinn, M. Long-term mortality benefit of abciximab in percutaneous intervention / M. Quinn, A.M. Lincoff, D. Kereiakes et al. // Circulation. – 2001. – Vol. 37. – P. 2059 - 2065.
33. Stone, G.W. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes / G.W. Stone, B.T. McLaurin, D.A. Cox et al. // New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol. 355. – P. 2203 - 2216.
34. Rao, S.V. An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry / S.V. Rao, L.A. McCoy, J.A. Spertus et al. // Journal of the American College of Cardiology. Cardiovasc. Interv. – 2013. – Vol. 6, № 9. – P. 897 - 904.
35. Kinnaird, T.D. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions / T.D. Kinnaird, E. Stabile, G.S. Mintz et al. // American Journal of Cardiology. – 2003. – Vol. 92. – P. 930 - 935.
36. Кобалава, Ж.Д. Клинические рекомендации: «Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции»/ Ж.Д. Кобалава, И.Н. Бобкова, С.В. Виллевальде и комитет экспертов РКО, Научного общества нефрологов России (НОНР), Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ), Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ), Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) и Российского научного медицинского общества терапевтов (PHMOT) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 8 (112). – С.7 - 37.
37. Kellum, J.A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury / J.A. Kellum, P. Aspelin, R.S. Barsoum

and AKI Work Group // *Kidney International Supplements*. – 2012. – Vol. 2. – P. 1 - 138.

38. Go, A.S. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296-1305.

39. Shi, G.P. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms / G.P. Shi, G.K. Sukhova, A. Grubb et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1999. – Vol 104. – P. 1191-1197.

40. Короленко, Т.А. Цистатины: регуляция цистеиновых протеаз и нарушения при опухолевых и воспалительных заболеваниях / Т.А. Короленко, Т.Г. Филатова, М.С. Черканова и соавт. // *Биомедицинская химия*. – 2008. – № 54 (2). – С. 210 - 217.

41. Gauthier, S. Protective mechanisms by cystatin C in neurodegenerative diseases / S.Gauthier, G. Kaur, W. Mi et al. // *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. – 2011. – Vol. 3. – P. 541–554.

42. Peralta, C.A. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality / C.A. Peralta, M.G. Shlipak, S. Judd et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 1545 - 1552.

43. Carrasco-Sánchez, F.J. Prognostic value of cystatin C on admission in heart failure with preserved ejection fraction / F.J. Carrasco-Sánchez, L. Galisteo-Almeda, I. Páez-Rubio et al. // *J. Card. Fail.* – 2011. – Vol. 17. – P. 31-38.

44. Shlipak, M.G. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // M.G. Shlipak, K Matsushita, J. Arnlov et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369. – P. 932 - 943.

45. Komarov, A. Cystatin C as a risk factor of thrombotic and bleeding events after elective PCI in patients without severely decreased kidney function: the results of 3 years follow-up / A. Komarov, O. Shakmatova, E. Guskova et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35 (Abstract Supplement). – P. 566 - 567

46. Keller, T. Cystatin C and cardiovascular mortality in patients with coronary artery disease and normal or mildly reduced kidney function: results from the AtheroGene study / T. Keller, C.M. Messow, E. Lubos et al. // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – P. 314 - 320.
47. Woitas, R.P. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study // R.P. Woitas, M.E. Kleber, A. Meinitzer et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 229. – P. 541 - 578.
48. Elbarbary, H.S. Serum cystatin C an early indicator of renal function decline in type 2 diabetes / H.S. Elbarbary, N.A. El-Kafrawy, A.A. Shoaib et al. // *American Journal of BioScience*. – 2014. – Vol. 2. – P. 89 - 94.
49. Wang Q.P. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting / Q.P. Wang, J.W. Gu, X.H. Zhan et al. // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2009. – Vol. 46. – P. 495 - 500.
50. Харченко, М.С. Цистатин С и кровотечения в период госпитализации больных с острыми коронарными синдромами, леченными без применения инвазивных вмешательств / М.С. Харченко, А.Д. Эрлих, Е.И. Косенков и соавт. // *Кардиология*. – 2012. – № 5. – С. 13 – 19
51. Latif, F. In-hospital and 1-year outcomes among percutaneous coronary intervention patients with chronic kidney disease in the era of drug-eluting stents: a report from the EVENT (Evaluation of Drug Eluting Stents and Ischemic Events) registry / F. Latif, N.S. Kleiman, D.J. Cohen et al. // *Journal of the American College of Cardiology. Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 37 – 45.
52. Inker, L.A. Estimating Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine and Cystatin C / L.A. Inker, C.H. Schmid, H. Tighiouart et al. CKD-EPI Investigators // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – P. 20 - 29.
53. Aradi, D. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / D. Aradi, R.F. Storey, A. Komócsi et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 209 - 215.

54. Комаров, А.Л. Тестирование функции тромбоцитов для оценки тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3(119). – С. 25 -34.
55. Ingerman-Wojenski, C. Evaluation of electrical aggregometry: comparison with optical aggregometry, secretion of ATP, and accumulation of radiolabeled platelets / C. Ingerman-Wojenski, J.B. Smith, M.J. Silver // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. – 1983. – Vol. 101. – P. 44 – 52.
56. Peerschke, E.I. The laboratory evaluation of platelet dysfunction / E.I. Peerschke // Clinics in Laboratory Medicine. – 2002. – Vol. 22 – P. 405 - 420.
57. Gurbel, P.A. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity // P.A. Gurbel, K.P. Bliden, B.L. Hiatt, C.M. O'Connor // Circulation. – 2003. – Vol. 107 – P. 2908 - 2913.
58. 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. – Vol.303, №8. – P. 754 - 762.
59. Lordkipanidze, M. Comparison of four tests to assess inhibition of platelet function by clopidogrel in stable coronary artery disease patients / M. Lordkipanidze, C. Pharand, T. A. Nguyen et al. // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29, № 23. – P. 2877 – 2885.
60. Brar, S.S. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data / S.S. Brar, J. ten Berg, R. Marcucci et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 58, № 19. – P. 1945 -1954.
61. Price, M.J. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / M.J. Price, P.B. Berger, P.S. Teirstein et al. // JAMA. – 2011. – Vol. 305, № 11. – P. 1097 –1105.
62. Price, M.J. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with

- a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial / M.J. Price, D.J. Angiolillo, P.S. Teirstein et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 10. – P. 1132 - 1137.
63. Stone, G.W. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study / G.W Stone, B. Witzenbichler, G. Weisz et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9892. – P. 614 - 623.
64. Kirtane, A.J. Impact of point-of-care platelet function testing among patients with and without acute coronary syndromes undergoing PCI with drug-eluting stent: an ADAPT-DES substudy / A.J. Kirtane, M. Rinaldi, H. Parise et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 59, № 13. – P. E291.
65. Collet, J.P. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / J.P. Collet, T. Cuisset, G. Rangé, et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367, №22. – P. 2100 – 2109.
66. Patti, G. Usefulness of Platelet Response to Clopidogrel by Point-of-Care Testing to Predict Bleeding Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention (from the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Bleeding Study) / G. Patti, M. Demail, V. Pasceri et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 107, № 7. – P. 995 – 1000.
67. Morange, P.E. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study / P.E. Morange, C. Bickel, V. Nicaud et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – Vol. 26, № 12. – P. 2793 - 2799.
68. Комаров, А.Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения) / А.Л. Комаров // *Кардиология*. – 2000. – № 9. – С. 16 - 22.
69. Meade, T.W. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study / T.W. Meade, W.R. North, R. Chakrabarti et al. // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1, № 8177. – P. 1050 - 1054.

70. Thompson, S.G. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / S.G. Thompson, J. Kienast, S.D. Pyke et al. // *New England Journal of Medicine*. – 1995. – Vol. 332, № 10. – P. 635 - 641.
71. Kaptoge, S. The Emerging Risk Factors Collaboration. C-Reactive Protein, Fibrinogen, and Cardiovascular Disease Prediction / S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, L. Pennells // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 367. – P. 1310 – 1320.
72. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.
73. Cate-Hoek, A.J. Management studies using a combination of D- dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review / A.J. Cate-Hoek, M.H. Prins // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3, № 11. – P. 2465 - 2470.
74. Lip, G.Y. D-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis? / G.Y. Lip, G.D. Lowe // *Fibrin Clin Sci (Lond)*. – 1995. – Vol. 89, № 3. – P. 205 - 214.
75. Charoensri, N. D-dimer plasma levels in NSTEMI-ACS patient / N. Charoensri, S. Pornratanarangsi // *Journal of the Medical Association of Thailand* – 2011. – Vol. 94 (Suppl 1.). – S 39 - 45.
76. Volschan, A. D-dimer for myocardial infarction diagnosis in patients with acute coronary syndrome admitted to a chest pain unit / A. Volschan, E.T. Mesquita, M. Silva et al. // *Critical Care*. – 2005. Vol. 9 (Suppl 2). – P. 15.
77. Komarov, A. D-dimer, plasmin-antiplasmin complex and matrix metalloproteinase 2 as markers of cardiovascular events in patients with stable coronary disease / A. Komarov, T. Ilyushchenko, A. Dobrovolsky et al.// *Abstract of the ESC Congress 2012. European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33 (Abstract Supplement). - P. 305.
78. Гуськова, Е.В. Показатели гемостаза и прогноз тромботических и геморрагических осложнений у больных ИБС после плановых чрескожных

коронарных вмешательств / Е.В. Гуськова, Е.П. Панченко, А.Л. Комаров и соавт. // Кардиологический вестник. – 2015. – №3. – С. 54 – 63.

79. Morange, P.E. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study / P.E. Morange, C. Bickel, V. Nicaud et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – Vol. 26, № 12. – P. 2793 - 2799.

80. Папаян, Л.П. Д-димер в клинической практике / Л.П. Папаян, Е.С: Князева – Пособие для врачей. - М.: ООО "Инсайтполиграфик", 2002. - 20 с.

81. Gorog, D.A. Prognostic value of plasma fibrinolysis activation markers in cardiovascular disease / D.A. Gorog // Journal of the American College of Cardiology. – 2010. – Vol. 55, № 24. – P. 2701 – 2709.

82. Scott, S.A. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update / S.A. Scott, K. Sangkuhl, C.M. Stein et al. // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2013. – Vol. 94, № 3. – P. 317 – 323.

83. Панченко, Е. П. Фармакогенетика клопидогрела и ее клиническое значение / Е.П. Панченко, А.Л. Комаров // Кардиология. – 2012. – № 52, № 9. – С. 44 - 52.

84. Harmsze, A.M. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study / A.M. Harmsze, J.W. van Werkum, J.M. Ten Berg et al. // European Heart Journal. – 2010. – Vol. 31, №24. – P. 3046 - 3053.

85. 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. // Pharmacogenetics and Genomics. – 2012. - Vol. 22, № 3. – P. 169 - 175.

86. Sibbing, D. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard et al. // Circulation. – 2010. – Vol. 121, № 4. - P. 512 - 518.

87. Zabalza, M. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel / M. Zabalza, I Subirana, J. Sala et al. // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, №2. – P. 100 - 108.
88. Li, Y. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients / Y. Li, H.L. Tang, Y.F. Hu, H.G. Xie // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012 – Vol. 10, № 2. – P. 199 - 206.
89. Holmes, M.V. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / M.V. Holmes, P. Perel, T. Shah et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306, №24. – P. 2704 - 2714.
90. Bauer, T. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis / T. Bauer, H.J. Bouman, J.W. van Werkum et al. // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol. 343. – P. 1 - 18.
91. Wallentin, L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes / L. Wallentin, R.C. Becker, A. Budaj et al. the PLATO Investigators // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, №11. – P. 1045 – 1057.
92. Urban, P. Stent thrombosis and bleeding complications after implantation of sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population: a report from the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) registry / P. Urban, A. Abizaid, A. Banning et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 57, № 13. – P. 1445 - 1454.
93. Mehran, R. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study / R. Mehran, U. Baber, P.G. Steg et al. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382, № 9906. – P. 1714 - 1722.
94. Loh, J.P. Impact of early versus late clopidogrel discontinuation on stent thrombosis following percutaneous coronary intervention with first- and second-

- generation drug-eluting stents / J.P. Loh, R. Torguson, L.K. Pendyala et al. // *American Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 113, № 12. – P. 1968 - 1976.
95. Mauri, L. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / L. Mauri, D.J. Kereiakes, R.W. Yeh et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371, № 23. – P. 2155 - 2166.
96. Комаров, А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко // *Кардиология*. – 2004. – № 44 (11). – С. 39 - 44.
97. Schulz-Schüpke, S. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting / S. Schulz-Schüpke, R.A. Byrne, J.M. Ten Berg et al. // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 20. – P. 1252 - 1263.
98. Navarese, E.P. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomized controlled trials / E.P. Navarese, F. Andreotti, V. Schulze et al. // *British Medical Journal*. – 2015. – Vol. 350. – P. 1 - 12.
99. Рабочая группа по лечению стабильной ИБС Европейского общества кардиологов (ESC). Клинические рекомендации ESC по лечению стабильной ишемической болезни сердца // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 7 (111). – С. 7 - 79.
100. Montalescot, G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949 - 3003.
101. Кухарчук, В.В. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / В.В. Кухарчук, А.А. Лякишев, В.П. Лупанов и соавт. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/a030923.html>

102. Cutlip, D.E. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions / D.E. Cutlip, S. Windecker, R. Mehran et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 17. – P. 2344 – 2351.
103. Thygesen, K. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe and writing group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction // *Glob Heart*. – 2012, – Vol.7, № 4. – P. 275-295.
104. Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://acuteCARDIO.ru/article/23/diagnostika-i-lechenie-bolnyih-ostryim-infarktom-m>
105. Furie, K.L. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association American Stroke Association / K.L. Furie, S.E. Kasner., R.J. Adams et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 1. – P. 227 - 276.
106. Konstantinides, S.V. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism / S.V. Konstantinides, A. Torbicki , G Agnelli et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 43. – P. 3033 - 3069.
107. Erbel, R. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology / R. Erbel, V Aboyans, C. Boileau et al. // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35, № 41. – P. 2873 - 2926.
108. Кухарчук, В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). / В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.В. Сусеков и комитет экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики // [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf.

109. Cockcroft, D.W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine / D.W. Cockcroft, M.H. Gault // *Nephron*. – 1976. - Vol. 16. - P. 31 - 41.
110. Levey, A.S. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate / A.S. Levey, J. Coresh, T.Greene et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. - Vol. 145, № 4. – P. 247 - 254.
111. Lyon, E. Mutation detection using fluorescent hybridization probes and melting curve analysis. Expert / E. Lyon // *Rev. Mol. Diagn.* – 2001. - Vol. 1, № 1. - P. 92 - 101.
112. Pont-Kingdon, G. Direct molecular haplotyping by melting curve analysis of hybridization probes: beta 2-adrenergic receptor haplotypes as an example / G. Pont-Kingdon., E. Lyon. // *Nucleic Acids Research*. – 2005. – Vol. 33, № 10. – P. 89.
113. Gibbons, R.J. ACC/AHA. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker et al. / *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 14. – P. 1883 - 1892.
114. Judkins, M.P. Selective coronary arteriography: I. A percutaneous transfemoral technic / M.P. Judkins // *Radiology*. – 1967. – Vol. 89, №5. – P. 815 – 824.
115. Amplatz, K. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach / K. Amplatz, G. Formanek, P. Stranger et al. // *Radiology*. – 1967. – Vol. 89, № 6. – P. 1040 – 1047.
116. Kastrati, A. Prognostic value of the modified American College of Cardiology. American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement / A. Kastrati, A. Schomig, S. Elezi et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 12. – P. 1285 - 1290.
117. Haase, J. Experimental validation of geometric and densitometric coronary measurements on the new generation Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS II) / J. Haase, J Escaned, E.M. van Swijndregt et al. // *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. – 1993. – Vol. 30. – P. 104 – 114.

118. Roger, V.L. Heart disease and stroke statistics — 2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. e200 - e220.
119. Бокерия, Л.А. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации / Л.А. Бокерия., Б.Г. Алесян – М.: Издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2011. - 144 с.
120. Steg, P.G. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P.G. Steg, D.L Bhatt, P.W. Wilson et al. // *JAMA*. – 2007. –Vol. 297, № 11. – P. 1197 - 1206.
121. Панченко, Е.П. по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) / Е.П. Панченко. // *Кардиология*. – 2009. – №10. — С. 9 - 15.
122. Wasilewski, J. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion criteria defined by the ISCHEMIA trial and 3102 real-world patients with stable coronary artery disease undergoing stent implantation in a single cardiology center / J. Wasilewski, L. Poloński, A Lekston et al. // *Trials*. - 2015. - Vol. 16. - P. 411.
123. Lemesle, G. Dual antiplatelet therapy in patients with stable coronary artery disease in modern practice: prevalence, correlates, and impact on prognosis (from the Suivi d'une cohorte de patients COROnariens stables en region NORd-Pas-de-Calais study) / G. Lemesle, N. Lamblin, T. Meurice et al. // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 168, № 4. – P. 479 - 486.
124. Windecker, S. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis / S. Windecker, S. Stortecky, G.G. Stefanini et al. // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 23, № 348. – P. g3859.
125. Steg, P.G. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology / P.G. Steg, K. Huber, F. Andreotti et al. // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32, № 15. – P. 1854 - 1864.

126. 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, working Group on On-Treatment Platelet Reactivity // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 17, № 62. – P. 2261 - 2273.
127. Aradi, D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention / D. Aradi, A. Kirtane, L. Bonello et al. // European Heart Journal. - 2015. – Vol. 14, № 36. – P. 1762 - 1771.
128. Мирзаев, К.Б. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев, Д.А. Андреев. // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №10. – С. 92 - 98.
129. 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. // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 26, № 61. – P. 872 - 879.
130. Price, M.J. Influence of Genetic Polymorphisms on the Effect of High- and Standard-Dose Clopidogrel After Percutaneous Coronary Intervention / M.J. Price, S.S. Murray., D.J. Angiolillo et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 59, № 22. – P. 1928-1937.
131. Комаров, А.Л. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных стабильной формой ишемической болезни сердца / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко, А.Е. Донников и соав. // Кардиология. - 2011. – № 2. – С. 8 - 18.
132. Mao, L. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: a meta-analysis based on 23,035 subjects / L. Mao, C. Jian, L. Changzhi et al. // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2013. – Vol. 106, № 10. – P. 517 - 527.

133. Gilard, M. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial / M. Gilard, P. Barragan, A.A Noryani et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 65, № 8. – P. 777 - 786.
134. Vavalle, J.P. Impact of bleeding complications on outcomes after percutaneous coronary interventions / J.P. Vavalle, S.V. Rao // *Interventional Cardiology*. – 2009. – Vol. 1. – P. 51 - 62.
135. Sibbing, D. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel / D. Sibbing, T. Morath, J. Stegherr et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – Vol. 101, № 4. – P. 714 - 719.
136. Siller-Matula J.M. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis / J.M. Siller-Matula, B. Jilma, K. Schrör et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – Vol. 8, № 12. – P. 2624 - 2641.
137. Kwok, C.S. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel / C.S. Kwok, Y.K. Loke // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 810-823.
138. Bhatt, D.L. Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease / D.L. Bhatt, B.L. Cryer, C.F. Contant et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1909 - 1917.
139. Steg, P.G. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg, S.K. James, D. Atar et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2569 - 2619.
140. Панченко, Е.П. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза / Е.П. Панченко, И.С. Явелов, Н.А. Грацианский и комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 8 (6). – С. 1-26.

141. Liu, H. Association of chronic kidney disease and coronary artery disease in 1,010 consecutive patients undergoing coronary angiography / H. Liu, L. Yan, G.S. Ma et al. // *Journal of Nephrology*. – 2012. – Vol. 25, № 2. – P. 219 - 224.
142. Suwaidi, A.J. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes / A.J. Suwaidi, D.N. Reddan, K. Williams // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 8 – P. 974 - 980.
143. Berl T. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment / T. Berl, W. Henrich // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2006. – Vol. 1. – P. 8 - 18.
144. Lin, T.H. Additive effect of in-hospital TIMI bleeding and chronic kidney disease on 1-year cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome: Data from Taiwan Acute Coronary Syndrome Full Spectrum Registry / T.H. Lin, W.T. Lai, C.T. Kuo et al. // *Heart Vessels*. – 2015. – Vol. 30. – P. 441 – 450.
145. Ndrepep, G. Incidence and impact on prognosis of bleeding during percutaneous coronary interventions in patients with chronic kidney disease / G. Ndrepepa, F.J. Neumann, S. Cassese et al // *Clinical Research in Cardiology*. – 2014. – Vol. 103. – P. 49 - 56.
146. Amsterdam, E.A. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E.A. Amsterdam, N.K. Wenger, R.G. Brindis et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 130, № 25. – P. 2354 - 2394
147. 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) / S.R. Mehta, J.F. Tanguay, J.W. Eikelboom et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – P. 1233 - 1243.
148. Santopinto, J.J. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) / J.J. Santopinto, K.A. Fox, R.J. Goldberg et al. // *Heart*. – 2003. - Vol. 89, № 9. – P. 1003 - 1008.

149. Ding, Z. Chronic kidney disease predicts poor prognosis in patients with stable premature coronary artery disease / Z. Ding, X. Wang, Z. Chen et al. // *European Journal of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 23, № 8. – P. 716 - 719.
150. Bernaudo, D. Renal function and short-term outcome in stable outpatients with coronary, cerebrovascular or peripheral artery disease / D. Bernaudo, R. Coll, J.F. Sánchez Muñoz-Torrero et al. // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 229. – P. 258 - 262.
151. Komarov, A. Renal impairment as a risk factor of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease: the results of 4 years follow-up / A. Komarov, O. Shakhmatova, M. Chuvilina et al. // *European Heart Journal* (abstract of the ESC Congress). – 2009. – Vol. 30. – P. 4693.
152. Mega, J.L. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators / J.L. Mega, E. Braunwald, S.D. Wiviott et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366. – P. 9-19.
153. Christersson, C. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation - observations from the ARISTOTLE trial / C. Christersson, L. Wallentin, U. Andersson et al. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 12, № 9. – P. 1401 - 1412.
154. Harper, P.L. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly / P.L. Harper, E. Theakston, J. Ahmed, P. Ockelford // *Internal Medicine Journal*. – 2007. – Vol. – 37, № 9. – P. 607 – 613.
155. Tataru, M.C. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction / M.C. Tataru , J. Heinrich, R. Junker et al // *European Heart Journal*. – 1999. – Vol. 20. – P. 1493 – 1502.