

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ»

*На правах рукописи*

**Гительзон Даниил Георгиевич**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ  
АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ  
СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У  
БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

3.1.15 - Сердечно-сосудистая хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
кандидат медицинских наук, доцент  
Файбушевич Александр Георгиевич

Москва - 2021

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>   | <b>3</b>  |
| <b>ВВЕДЕНИЕ</b>  | <b>5</b>  |
| <b>ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>  | <b>11</b> |
| 1.1. Анти тромботическая терапия у больных нестабильной стенокардией                     | 11        |
| 1.2. Тромбоз коронарных стентов у больных нестабильной стенокардией                      | 17        |
| 1.3. Кровотечения у больных нестабильной стенокардией                                    | 24        |
| 1.4. Персонализированная анти тромботическая терапия у больных нестабильной стенокардией | 28        |
| <b>ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>  | <b>37</b> |
| 2.1. Мета-анализ литературных источников   | 37        |
| 2.2. Характеристика исследуемых групп пациентов  | 42        |
| 2.3. Характеристика методов исследования   | 49        |
| 2.4. Статистическая обработка результатов  | 55        |
| <b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>  | <b>57</b> |
| 3.1. Мета-анализ литературных источников   | 57        |
| 3.2. Анализ агрегации тромбоцитов при двойной анти тромботической терапии                | 61        |
| 3.3. Сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов ЧКВ                            | 65        |
| 3.4. Клинические примеры   | 70        |
| <b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>   | <b>77</b> |
| <b>ВЫВОДЫ</b>  | <b>80</b> |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>   | <b>81</b> |
| <b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>   | <b>82</b> |

## ОСНОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

|       |  |
|-------|--|
| АТ    | - антитромботическая терапия                       |
| АДФ   | - аденозиндифосфат                                 |
| АПФ   | - ангиотензинпревращающий фермент                  |
| АСК   | - ацетилсалициловая кислота                        |
| АЧТВ  | - активированное частичное тромбопластиновое время |
| БРА   | - блокаторы рецепторов ангиотензина II             |
| ВАК   | - Высшая аттестационная комиссия                   |
| ВОРТ  | - высокая остаточная реактивность тромбоцитов      |
| ВСУЗИ | - внутрисосудистое ультразвуковое исследование     |
| ДАТ   | - двойная антитромботическая терапия               |
| ДИ    | - доверительный интервал                           |
| ЕРТ   | - единицы реактивности тромбоцитов                 |
| ИБС   | - ишемическая болезнь сердца                       |
| КАГ   | - коронарная ангиография                           |
| ЛЖ    | - левый желудочек                                  |
| НМИЦ  | - Национальный медицинский исследовательский центр |
| НС    | - нестабильная стенокардия                         |
| НФГ   | - нефракционированный гепарин                      |
| ОА    | - огибающая артерия                                |
| ОИМ   | - острый инфаркт миокарда                          |
| ОКС   | - острый коронарный синдром                        |
| ОКТ   | - оптическая когерентная томография                |
| ОМТ   | - оптимальная медикаментозная терапия              |
| ОР    | - относительный риск                               |
| ОШ    | - отношение шансов                                 |
| ПАТ   | - персонализированная антитромботическая терапия   |
| ПНА   | - передняя нисходящая артерия                      |
| ПКА   | - правая коронарная артерия                        |

|          |   |
|----------|---|
| ПТИ      | - протромбиновый индекс   |
| РОГК     | - рентгенография органов грудной клетки   |
| РУДН     | - Российский университет дружбы народов   |
| ТС       | - тромбоз стента  |
| ФВ       | - фракция выброса   |
| ФГАОУ ВО | - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования |
| ФГБУ     | - Федеральное государственное бюджетное учреждение                                      |
| ЧКВ      | - чрескожное коронарное вмешательство   |
| ЭКГ      | - электрокардиография   |
| ЭхоКГ    | - эхокардиография   |
| ACC      | - Американская коллегия кардиологов   |
| АНА      | - Американская ассоциация сердца  |
| BMS      | - стент без лекарственного покрытия   |
| DES      | - стент с лекарственным покрытием   |
| GCP      | - надлежащая клиническая практика   |
| MACE     | - основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (суммарная частота событий)      |
| NHLBI    | - Национальный институт сердца, легких и крови  |
| NYHA     | - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация  |
| PTFE     | - политетрафторэтилен   |

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) применяется у многих больных ИБС с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Первая операция транслюминальной баллонной ангиопластики суженной нативной коронарной артерии была выполнена Gruntzig A. 16 сентября 1977 года [77-79], после чего рентгенэндоваскулярная коронарная хирургия стала развиваться бурными темпами. Вторым рождением метода можно считать 1986 год, когда Sigwart U. и Rousseau H. открыли эру эндопротезирования (стентирования) коронарных артерий [138, 148]. С накоплением опыта расширялись показания к проведению рентгенэндоваскулярного лечения – все чаще коронарные вмешательства стали проводиться при таких формах коронарной патологии, как острый коронарный синдром (ОКС), хронические окклюзии коронарных артерий, поражение ствола левой коронарной артерии, рецидив стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), множественные поражения коронарных артерий, сочетание ИБС с сахарным диабетом и других. Однако как раз в этих сложных подгруппах поражений получил свое наибольшее распространение, замедлив тем самым дальнейшее развитие эндоваскулярной хирургии, рестеноз – повторное сужение просвета сосуда, случившееся более чем у 200.000 пациентов в 2001 году во всем мире [7]. Появление в арсенале рентгенэндоваскулярных хирургов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием открыло новые горизонты в лечении больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла за счет снижения частоты рестеноза в стенте [86].

В связи с жизнеугрожающим состоянием и большой

распространенностью, особое внимание заслуживают больные нестабильной стенокардией (НС). Так по данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации ежегодно госпитализируется до 385.000 больных НС [8]. Современная диагностика и лечение больных нестабильной стенокардией невозможна без коронарной ангиографии и ЧКВ. Стентирование коронарных артерий является распространенным и эффективным методом лечения больных НС. Опасным осложнением стентирования коронарных артерий является тромбоз стента (ТС). Для профилактики ТС до и продолжительное время после стентирования в большинстве случаев назначается двойная антитромботическая терапия (ДАТ). Наибольший риск развития ТС отмечается в течение первого месяца после вмешательства, в таких случаях говорят о раннем ТС, который включает в себя острый (<1 дня) и подострый (1 день – 1 месяц) ТС [39, 45, 58]. Поэтому отмечают особую важность эффективной ДАТ в течение первых 30 дней после стентирования [42]. Однако крайне редко проводится контроль эффективности ДАТ, несмотря на то, что после стентирования коронарных артерий у миллионов больных ИБС во всем мире, ежегодно более чем у 10.000 ежегодно возникает ТС с высокой летальностью [50, 176]. Для контроля эффективности ДАТ возможно тестирование агрегации тромбоцитов. Такой подход к лечению пациентов может помочь для профилактики, в том числе угрожающих жизни, кровотечений после назначения ДАТ [59].

## **Цель исследования**

Цель исследования – определить оптимальную двойную антитромботическую терапию при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.

## **Задачи исследования**

1. Провести мета-анализ клинических исследований, посвящённых изучению эффективности персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных ИБС.
2. Проанализировать частоту развития неблагоприятных событий после стентирования коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией на фоне стандартной двойной антитромботической терапии.
3. Провести сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов и оценить эффективность применения персонализированной и стандартной двойной антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.
4. Разработать алгоритм применения персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.

## **Научная новизна**

- Проведен мета-анализ клинических исследований, посвященных изучению эффективности персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий;
- Выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование применения персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией;
- Предложен и внедрен в клиническую практику алгоритм

персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией;

- Доказано, что применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией способствует снижению частоты кровотечений в отдаленном периоде.

### **Практическая значимость**

- Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.
- Применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии направлено на снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбоза стентов и инфаркта миокарда, позволяет значительно уменьшить количество кровотечений в отдаленном периоде после вмешательства.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделения хирургии ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России, а также в учебный процесс на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

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

- 1) Результаты мета-анализа клинических исследований показали эффективность персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий - снижению частоты

основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,44;  $p=0,00001$ ), инфаркта миокарда (ОШ 0,25;  $p=0,0005$ ), тромбоза стентов (ОШ 0,44;  $p=0,0006$ ).

- 2) Алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии, включающий в себя определение агрегации тромбоцитов методом световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ с последующей коррекцией терапии при отклонении от оптимальных значений (10 – 50%) агрегации тромбоцитов, способствует снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений при стентировании коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV Российском конгрессе гематологов 2018 (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 (Москва, 2018); Международной конференции ICI-2018 (Тель-Авив, 2018); Международном конгрессе EuroPCR-2019 (Париж, 2019).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства Образования и Науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, а также входящих в международные базы данных Scopus и Web of Science.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, его цель и задачи, участвовал в формировании групп пациентов, выполнил эндоваскулярные вмешательства более чем у 50% пациентов, включенных

в исследование, наблюдал и курировал их в послеоперационном периоде, проводил статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из списка основных обозначений и сокращений, введения, трех глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 188 источников, из них 20 отечественных и 168 зарубежных авторов. Диссертационная работа изложена на 111 страницах, содержит 22 рисунка и 8 таблиц.

### **Благодарность**

Автор выражает благодарность научному руководителю - заведующему кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института РУДН, к.м.н., доценту Файбушевичу Александру Георгиевичу и всему коллективу кафедры, за помощь в выборе темы диссертации, предоставленную возможность выполнения диссертационной работы и ценные советы по ее написанию. Также автор выражает искреннее признание всему коллективу отделения хирургии ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России за оказанную практическую помощь в выполнении данной диссертационной работы.

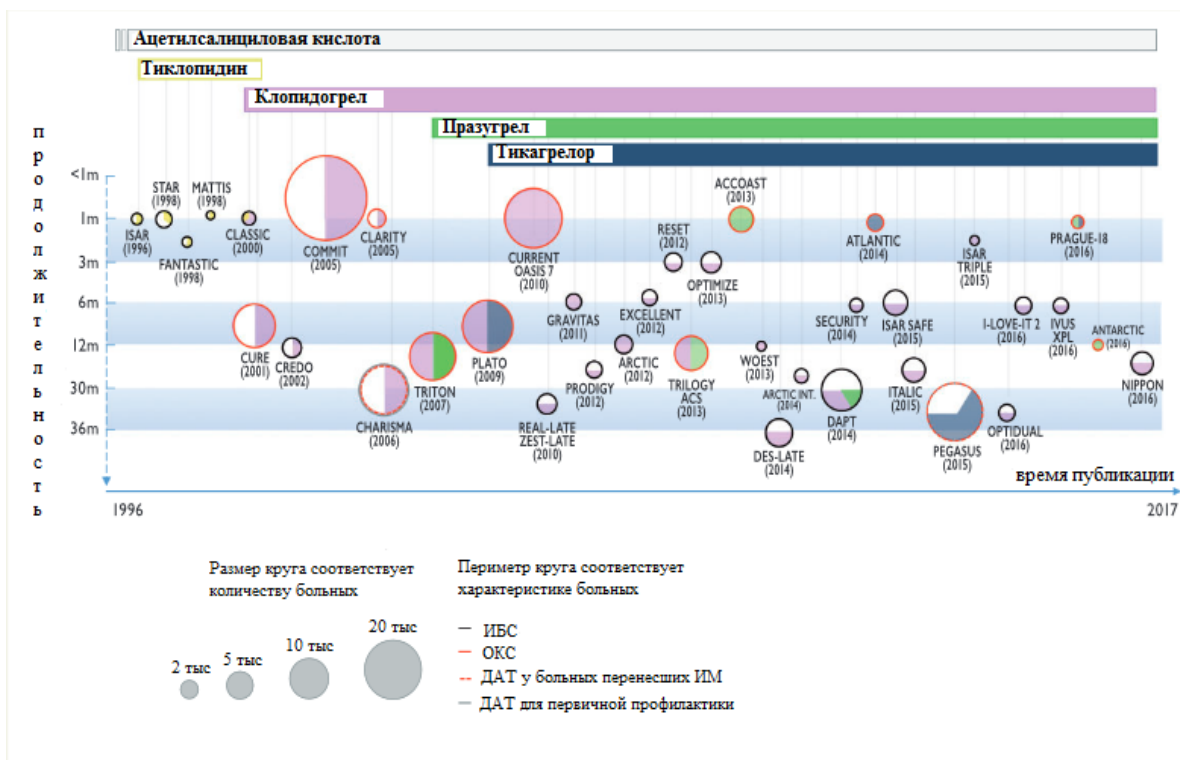
# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Антитромботическая терапия у больных нестабильной стенокардией

Антитромботическая (антиагрегантная) терапия (АТ) используется для профилактики и лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний [65, 126]. «Золотым стандартом» АТ при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) является двойная антитромботическая терапия (ДАТ), при которой обязательно назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК) вместе с одним из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов на тромбоцитах [65, 139].

В 1996 году впервые появилась публикация рандомизированного клинического исследования ISAR о превосходстве антиагрегантной терапии по сравнению с антикоагулянтной терапией при ЧКВ (*рисунок 1*). В исследовании 517 пациентов были разделены на три группы риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE), все пациенты получали антиагрегантную либо антикоагулянтную терапию и наблюдались в течение 30 дней. Оказалось, что антиагрегантная терапия имеет статистически значимое преимущество по сравнению с антикоагулянтной терапией только в группе высокого риска. В данной группе MACE при антиагрегантной терапии составили 2%, при антикоагулянтной терапии – 12,6% ( $p=0,007$ ), а частота тромботической окклюзии коронарного стента составила 0% и 11,5% ( $p<0,001$ ) при антиагрегантной терапии и антикоагулянтной терапии соответственно [142].



Вертикальная линия в круге обозначает одинаковую продолжительность приема двух различных препаратов. Горизонтальная линия в круге обозначает различную продолжительность приема препаратов

**Рисунок 1 - История антитромботической терапии у больных ишемической болезнью сердца [173]**

На основании данных 35 рандомизированных клинических исследований, включающих более 225.000 пациентов, можно сделать вывод, что АТ у больных ИБС является интенсивно изучаемой проблемой. Первые исследования были направлены на поиск оптимальных антиагрегантов. Исследование CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) показало, что лучшие режимы приема АТ состоят из двух антиагрегантов (двойная антиагрегантная терапия) [32].

В последующем внимание исследователей акцентировалось на изучении оптимальной продолжительности АТ (рисунок 1). Вызвано это наличием поздних и очень поздних тромбозов коронарных стентов, которые в большинстве случаев происходили после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) I поколения [114]. Внедрение в клиническую практику новых DES следующего поколения не решило

вопроса оптимальной АТ. И в наши дни в клинической практике остается много неясности при назначении ДАТ больным ИБС, что в первую очередь обусловлено значительными различиями групп пациентов в исследованиях, в том числе пожилых людей с высоким риском кровотечений [172].

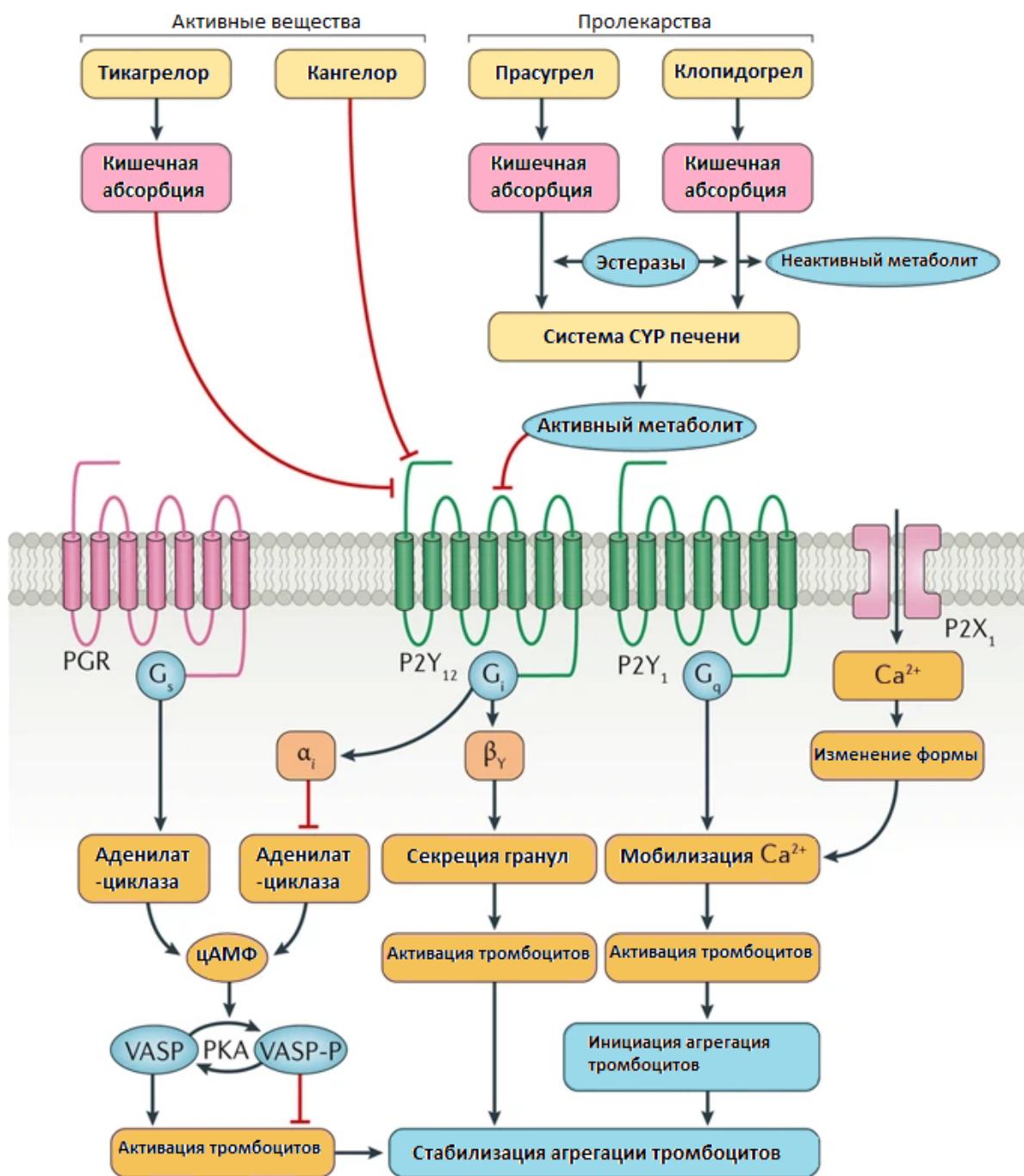
Продолжительность и состав ДАТ определяется индивидуально, с учетом современных рекомендаций для больных ОКС без подъема сегмента ST. Нагрузочная доза АСК составляет 150 – 325 мг, далее по 75 – 100 мг ежедневно постоянно (класс I, уровень A). Один из блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов в сочетании с АСК рекомендуется принимать не менее 1 года, кроме пациентов с крайне высоким риском кровотечений (класс I, уровень A). Тикагрелор назначается при отсутствии противопоказаний с однократной нагрузочной дозой 180 мг и последующим ежедневным приемом по 90 мг утром и вечером. Он рекомендован всем пациентам со средним и высоким рисками ишемических событий, вне зависимости от тактики лечения (класс I, уровень B). Прасугрел рекомендован в качестве альтернативы тикагрелору в нагрузочной дозе 60 мг для пациентов перед ЧКВ и по 10 мг ежедневно после ЧКВ (класс I, уровень B). Клопидогрел в нагрузочной дозе 300 – 600 мг и далее ежедневно по 75 мг назначается пациентам, которые не могут принимать тикагрелор или празугрел, а также принимающим оральные антикоагулянты (класс I, уровень B). У пациентов с высоким риском кровотечений и имплантированными стентами с лекарственным покрытием, ДАТ может быть сокращена до 3 – 6 месяцев (класс IIb, уровень A). Кроме ДАТ в некоторых случаях назначаются дополнительные антиагреганты. При тромботических осложнениях во время ЧКВ и скорости кровотока ниже TIMI 3 необходимы блокаторы GPIIb/IIIa рецепторов, такие как абсиксимаб, терафибан и эптифибатид (класс IIa, уровень C). Как альтернатива АСК для достижения быстрого эффекта назначается внутривенно кангрелор. Продолжительность ДАТ более 1 года может рассматриваться после

тщательной оценки риска кровотечения и тромбоза (класс IIb, уровень A) [136].

Исследования показали, что ДАТ не следует отменять, когда риск жизнеугрожающего кровотечения ниже риска тромбоза стента. Например, не рекомендуется отменять ДАТ при экстренном коронарном шунтировании у пациентов с коронарными стентами. А при необходимости интракраниальной хирургии, учитывая очень серьезные последствия даже небольших кровоизлияний, двойную антиагрегантную терапию следует отменить. Клопидогрел отменяется за 5-7 дней до операции, прасугрел за 7-10 дней, а тикагрелор за 3-5 дней. В таких случаях удобно использовать терапию с внутривенными короткодействующими обратимыми антиагрегантами, такими как: кангрелор (ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов), тирофибан или эптифибатид (ингибиторы IIb/IIIa рецепторов) [136].

Фармакодинамические особенности клопидогрела, кангрелора, прасугрела и тикагрелора представлены на рисунке 2. Следует обратить внимание, что клопидогрел и прасугрел являются пролекарствами. Для образования активного метаболита данные вещества должны пройти через химические реакции в кишечнике и печени [25].

Стоит упомянуть, что некоторые растения, используемые в нетрадиционной медицине, также обладают антитромботическим действием [96].



*Воздействуя на P2Y<sub>12</sub> рецепторы, лекарства блокируют тормозные внутриклеточные сигнальные G<sub>i</sub> белки и таким образом активируют агрегацию тромбоцитов*

**Рисунок 2 - Фармакодинамические особенности клопидогрела, кангрелора, прасугрела и тикагрелора [25]**

С появлением новых ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов, стало

возможным улучшить прогноз после ОКС [177, 181]. Однако в России клопидогрел остается наиболее распространенным ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов из-за высокой стоимости новых препаратов и доступностью менее дорогостоящих заменителей (дженериков) [16].

Среди всех ныне известных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов, наиболее эффективный — тикагрелор, однако который имеет значительно больший риск не летальных кровотечений. Поэтому важной задачей остается борьба с кровотечениями на фоне приема тикагрелора. Тикагрелор хорошо зарекомендовал себя при ОКС. Мета-анализ 9 крупных рандомизированных исследований, включающий 106.288 пациентов, показал, что при ОКС тикагрелор имеет преимущества в эффективности и безопасности по сравнению с прасугрелом и клопидогрелом [143]. В последнее время очень многообещающими представляются исследования вещества MEDI2452. MEDI2452 является селективным антидотом к тикагрелору и его активному метаболиту AR-C124910XX. В эксперименте на свиньях эффект наступает в течение 5 минут. За это время происходит постепенная нормализация агрегации тромбоцитов до исходного значения [41, 127].

В связи с началом использования биорезорбируемых коронарных стентов при определенных локализациях атеросклеротических бляшек, остается открытым вопрос продолжительности двойной антиагрегантной терапии, так как она разрабатывалась применительно к голометаллическим стентам и стентам с лекарственным покрытием [44].

При невозможности или опасности длительной ДАТ (например, сопутствующее онкологическое заболевание, гемофилия, болезнь Виллебранда) при ЧКВ следует имплантировать BMS, в связи с более быстрой эндотелизацией по сравнению с DES [68].

До сих пор нет понимания того, какая оптимальная продолжительность ДАТ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска: 12 месяцев (исследования CURE, PLATO), 30 месяцев

(исследование DAPT) или 48 месяцев (исследование PEGASUS-TIMI 54). Некоторые эксперты считают, что сомнительно надеяться на положительные результаты исследований, оценивающие эффективность сверхдлительной ДАТ [6, 137]. Результаты мета-анализа Elmariah S. на 69.644 пациентах о сравнении эффективности разной продолжительности ДАТ показали, что менее 6 месяцев, 12 месяцев и более 12 месяцев ДАТ достоверно не различались по смертности от всех причин (ОР 1,05; 95% ДИ 0,96 – 1,19;  $p=0,33$ ), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,01; 95% ДИ 0,93 – 1,12;  $p=0,81$ ) и смертности от не сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,04; 95% ДИ 0,90 – 1,26;  $p=0,66$ ) [66].

В последние годы обсуждается возможность использования только одного антитромботического препарата (тикагрелор) после стентирования коронарных артерий [117, 120].

## **1.2. Тромбоз коронарных стентов у больных нестабильной стенокардией**

Тромбоз стента (ТС) имеет несколько определений, которые размывают границы самого понятия, его распространенности и форм проявления. При ангиографическом методе оценки суждения о ТС, требуется наличие симптомов острой ишемии и ангиографическое документирование кровотока TIMI (исследование Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0 либо 1 или же наличие ограничивающего ток крови тромба в стентированном сегменте [88, 89]. Отбор по этим принципам получается очень строгим и подвержен заниженной оценке истинной распространенности данного осложнения.

Так называемое «клиническое подозрение на тромбоз стента» определяется клинической картиной острой ишемии и электрокардиографическими изменениями, связанными со

стентированным сегментом [88, 89]. Традиционный подход предлагает рассматривать ТС с учетом случаев внезапной смерти в течение 30 дней после стентирования, но сейчас распространено более широкое толкование, включающее случаи внезапной необъяснимой смерти и в сроки позже 30 дней [88, 89]. Использование этого определения ТС является наиболее вольным и может приводить к переоценке ситуации.

В современной практике широко используется классификация ТС, предложенная Академическим исследовательским консорциумом (Academic Research Consortium – ARC) в 2006 году [109]. Согласно этой классификации по срокам развития тромбозы распределяются на острый – случившийся или в процессе вмешательства или в течение 24 часов после него, подострый – развившийся в течение 30 дней после стентирования, поздний – произошедший в промежутке между 30 днями и 1 годом после имплантации стента, и очень поздний – возникший после 1 года. Также в этой классификации выделяются такие понятия, как подтвержденный (определенный), вероятный и возможный ТС. Подтвержденный ТС — симптомы ОКС и подтвержденный ангиографически или патологоанатомически ТС. Вероятный ТС — неустановленная причина смерти в течение 30 дней или инфаркта миокарда в зоне ранее стентированной артерии без ангиографического подтверждения ТС. Возможный ТС — любая неустановленная причина смерти более 30 дней после коронарного стентирования [109].

ТС является одним из наиболее опасных осложнений после ЧКВ [100]. Частота развития ТС, по данным разных авторов, варьирует от 0,6 до 2% в год, среди всех пациентов с ИБС, принимающих необходимую антиагрегантную терапию (АТ) [50, 176]. В исследованиях с частотой ТС менее 1%, учитывались только случаи подтвержденного ТС [42, 58, 160, 165]. Хотя ТС является нечастым событием после ЧКВ, однако его опасность обусловлена высокой вероятностью развития ОИМ (до 70%) и летального исхода (до 45%) [40, 48, 58, 90, 174]. А учитывая большую

распространенность стентирования коронарных артерий во всем мире, данная проблема является особо актуальной [122].

Как уже упоминалось ранее, наибольшая вероятность развития ТС имеется в течение первых 30 дней после вмешательства, в таких случаях говорят о раннем ТС, который включает в себя острый (<1 дня) и подострый (1 день – 1 месяц) ТС [39, 45, 58]. Поэтому Byrne R. отмечает особую важность эффективной АТ в течение первых 30 дней после стентирования [42].

Было замечено, что прерывание ДАТ значительно повышает риск развития ишемических осложнений. Из 2.265 пациентов с DES в исследовании EDUCATE 9,6% прервали в разное время прием ДАТ в течение 6 месяцев. Сравнивая результаты их лечения с пациентами принимающими ДАТ, отмечено увеличение количества ТС (2,0% против 0,9%,  $p=0,12$ ) и ОИМ либо смерти (7,6% против 3,0%,  $p<0,001$ ) [57]. Существует шкала оценки риска ТС, данные которой основаны на исследовании TRITON-TIMI 38 [181]. В исследовании выявлено 20 факторов риска, вычислены отношения шансов (ОШ) развития острого и подострого ТС. Риск ТС оценивался по бальной шкале от 0 до 22. Чем больше баллов, тем больше вероятность возникновения тромбоза. Для объединения данных из двух источников информации (доступные в настоящее время опубликованные данные исследований и данные мнений экспертов) применяли байесовский подход [157]. Исследование показало, что наибольшее значение имеет прерванная двойная антиагрегантная терапия (ДАТ). Данные представлены в *таблице 1* [111].

Таблица 1

**Шкала оценки риска тромбоза стента после стентирования  
коронарных артерий [111]**

| <b>Фактор</b>                                   | <b>Острый<br/>ТС</b> | <b>Подострый<br/>ТС</b> |
|---|----------------------|-------------------------|
| Прерванная ДАТ                                  | 2                    | 3                       |
| Сахарный диабет                                 | 1                    | 1                       |
| Другая экстренная операция                      | 1                    | -                       |
| Гиперкоагуляция                                 | 2                    | -                       |
| ОКС с подъемом сегмента ST                      | 2                    | 2                       |
| Почечная недостаточность                        | -                    | 1                       |
| Злокачественная опухоль                         | -                    | 2                       |
| Отсутствие ответа на ДАТ по данным тестирования | -                    | 2                       |
| Курение   | -                    | -                       |
| Бифуркационное поражение                        | 1                    | 1                       |
| Атеросклеротическая бляшка с тромбом            | 2                    | 1                       |
| Поражение аутовенозного шунта                   | -                    | -                       |
| Модификации инструментов                        | -                    | -                       |
| Бифуркационное стентирование 2 стентами         | 1                    | 1                       |
| Другие сложные стентирования                    | 1                    | 1                       |
| Диссекция                                       | 2                    | 1                       |
| Недостаточная гипокоагуляция при ЧКВ            | 2                    | -                       |
| Кровоток ТИМІ после ЧКВ <3                      | 1                    | 1                       |
| Малый размер стента по сравнению с сосудом      | 1                    | 2                       |
| Стент с лекарственным покрытием                 | 2                    | 2                       |

*ТС – тромбоз стента, ДАТ – двойная антитромботическая терапия, ОКС – острый коронарный синдром, ТИМІ – шкала “Thrombolysis In Myocardial Infarction”, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство*

По данным Алекяна Б.Г. и соавторов, к основным факторам риска развития ТС относятся: нарушение режима ДАТ ( $p < 0,001$ ), количество имплантированных стентов ( $p = 0,023$ ), многососудистое поражение коронарных артерий ( $p < 0,001$ ), хронические тотальные окклюзии ( $p < 0,001$ ), стентирование артерий малого диаметра ( $p = 0,02$ ), стенозы типа С по классификации АСС/АНА (поражение протяженностью  $> 20$  мм, выраженная извитость проксимального сегмента, изгиб стенозированного участка  $> 90^\circ$ , тотальная окклюзия сроком  $> 3$  мес, невозможность защиты крупной боковой ветви) ( $p < 0,001$ ) [2].

Среди методов повышения приверженности к ДАТ одними из наиболее важных являются разъяснительные беседы с пациентами, специальные программы поддержки пациентов, своевременное возвращение ДАТ после вынужденного перерыва из-за хирургических операций или стоматологических вмешательств, а также использование фиксированных комбинаций препаратов АСК и клопидогрела [20].

Актуальным остается выбор оптимального режима ДАТ. Исследование PLATO, включающей данные 18.624 пациентов, показало преимущество терапии тикагрелором над клопидогрелом в составе ДАТ [107]. В исследовании PLATIS-2, включающей данные 4.714 пациентов израильской базы острого коронарного синдрома (ACSIS), было проведено исследование частоты острого и подострого ТС в зависимости от варианта ДАТ. В группе с новыми антиагрегантами (тикагрелор и прасугрел) не было найдено значимых различий частоты ТС по сравнению с группой клопидогрела ( $p = 0,42$ ) [29]. В последующем Shah R. и соавторы провели мета-анализ рандомизированных исследований сравнения вариантов ДАТ, включающий данные 106.288 пациентов. Мета-анализ показал, что наиболее эффективным и безопасным вариантом ДАТ является сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и тикагрелора [143].

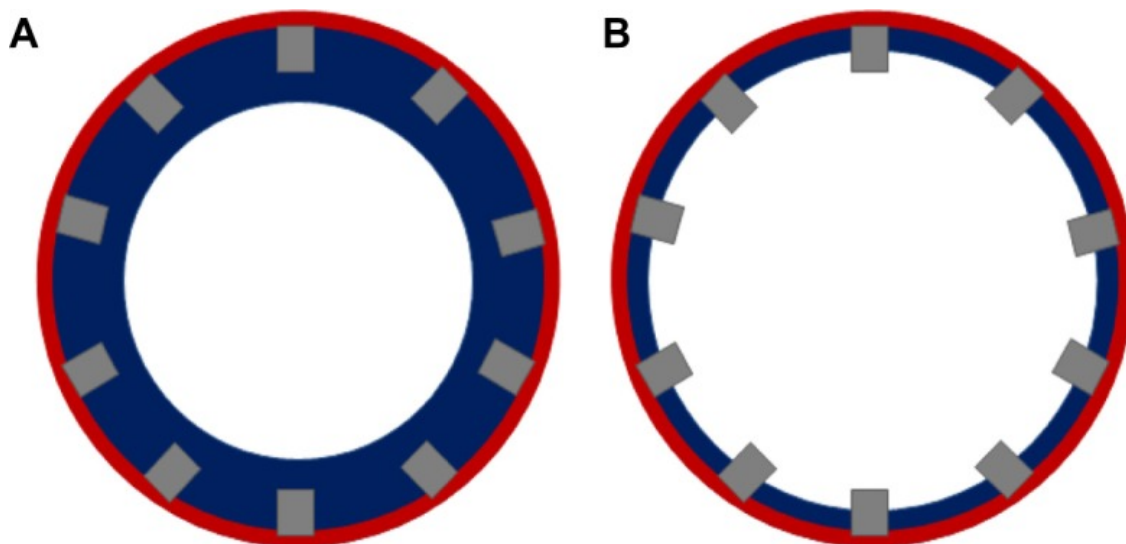
Вначале при ЧКВ у пациентов с нестабильной стенокардией (НС)

применялись только стенты без лекарственного покрытия (голометаллические) (BMS) [176]. На сегодняшний день у пациентов с диагнозом нестабильная стенокардия при ЧКВ рекомендуется применять коронарные стенты с лекарственным покрытием (DES) II и III поколения [60]. Также было показано, что коронарные DES II и III поколения (в отличие от DES I поколения) имеют более низкий риск развития ТС в течение 12 месяцев, по сравнению с коронарными стентами без лекарственного покрытия (BMS) 1,7% и 2,6%,  $p=0,01$ , а также частоту серьезных кардиальных событий (MACE) 11,4% и 13,2%,  $p=0,053$ . Возможно, что результаты исследования были обусловлены меньшей продолжительностью ДАТ у пациентов с BMS [95]. На сегодняшний день не вызывает сомнения факт, что DES I поколения имеют значительно большую частоту позднего и очень позднего ТС по сравнению с DES II, III поколения и BMS [2, 176].

Наилучшие результаты эндоваскулярного лечения гемодинамически значимого атеросклероза коронарных артерий получены при использовании коронарных DES с эверолимусом [62]. Стоит отметить, что биорезорбируемые стенты (скаффолды) покрытые сиролимусом, значительно уступают своим конкурентам, сделанным из металлического каркаса. De Rosa R. и соавторы для сравнения риска ТС у пациентов со скаффолдами по сравнению с DES с эверолимусом, проанализировали шесть исследований, в которых приняли участие 2.318 пациентов. Средняя продолжительность наблюдения составила 9,5 (6 - 19,5) месяцев. Пациенты, получившие скаффолд, имели значительно более высокий риск развития ТС по сравнению с теми, кому имплантировали DES с эверолимусом – 2,3% против 1,08% (ОШ - 2,22; ДИ 95%: 1,10 - 4,45;  $p = 0,03$ ) [62].

Также очень важна правильная имплантация коронарного стента, которая значительно снижает вероятность развития ТС (*рисунок 3*) [111, 134]. Kolandaivelu K. и соавторы в исследовании *ex vivo* показали, что

стенты с толстыми балками (162 мкм) в 1,5 раза более тромбогенны по сравнению со стентами с тонкими балками (81 мкм), при прочих одинаковых условиях ( $p < 0,001$ ) [97].



*Красный – стенка сосуда, синий – неоинтима (эндотелий), серый – балки стента*

**Рисунок 3 - (А) Полностью раскрытый стент, балки стента покрыты эндотелием. (В) Неполное покрытие балок стента эндотелием [134]**

Добиться оптимальной имплантации стента позволяет использование внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [152, 156], оптической когерентной томографии (ОКТ) [92], режима усиления видимости стента с субтракцией (Stent Boost Subtraction) [102].

Нередко при НС сопутствующим заболеванием является сахарный диабет 2 типа [158]. Важное значение в развитии атеросклероза коронарных артерий у таких пациентов является эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается повышением проницаемости сосудистой стенки для липопротеинов и макрофагов, приводящим к атеросклеротическим изменениям в меди сосуды. Также у пациентов отмечается увеличение провоспалительного цитокина: интерлейкина-6 в крови. Почти у половины больных с установленным диагнозом ИБС

диагностируется впервые выявленный сахарный диабет 2 типа, гипергликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе. Одной из особенностью атеросклероза при сахарном диабете 2 типа является частая встречаемость нестабильных атеросклеротических бляшек. По данным Фремингемского исследования, традиционные факторы риска ИБС у больных сахарным диабетом 2 типа обнаруживают в 1,4 – 4,1 раза чаще, чем у лиц, не имеющих это заболевание [158]. Chen W. и соавторы, изучили частоту ТС у пациентов с инсулин-зависимым и инсулин-независимым сахарным диабетом. В исследовании приняло участие 8.524 человек (2.273 пациента, делающие инъекции инсулина и 6.251 пациента без инсулина). Результаты анализа показали, что ТС был значительно выше у пациентов, которые были на терапии инсулином (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,04-3,15,  $p = 0,04$ ) [50].

Особое внимание заслуживают пожилые пациенты. Al-Khadra Y. и соавторы провели мета-анализ данных 11.056.559 пациентов из США страдающих ИБС, которым было проведено ЧКВ с 2002 по 2014 год. Все пациенты были разделены на 2 группы:  $\geq 80$  лет (14%) и  $< 80$  лет (86%). Результаты мета-анализа показали, что у пациентов  $\geq 80$  лет достоверно значимо выше госпитальная смертность по сравнению с пациентами  $< 80$  лет (3,3% против 1,3%, ОШ 1,624; 95% ДИ 1,602 – 1,647;  $p < 0,0001$ ) Таким образом у данных пациентов ЧКВ возможна только в случае выявления всех дополнительных факторов риска развития осложнений после вмешательства и желания пациента [22].

### **1.3. Кровотечения у больных нестабильной стенокардией**

Данные о частоте геморрагических осложнений при остром коронарном синдроме (ОКС) варьируют от исследования к исследованию [51]. По данным Rao V. частота кровотечений при ОКС составляет 1 – 10% и зависит от терапии и особенностей реваскуляризации миокарда

[132]. Результаты исследования CRUSADE показали, что частота кровотечений при ОКС без подъема сегмента ST составила 3,1 – 19,5% в зависимости от стратегии ведения (инвазивной или консервативной), тяжести заболевания и сопутствующей патологии [163].

Европейские и американские клинические рекомендации используют шкалы GRACE (Global Registry for Acute Coronary Events) и TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) для ишемических событий, а также шкалу CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) для оценки кровотечений [119, 163, 164]. Шкала CRUSADE основана на базе данных пациентов 2003 – 2006 годов. Так как за последние годы улучшились как медикаментозные, так и интервенционные подходы к лечению, остается открытым вопрос об эффективности использования этой шкалы для оценки риска кровотечений [119]. Для этого было проведено исследование 2010 – 2014 годов. Количество больших кровотечений в группе очень низкого риска составило 0,5% (CRUSADE 3,1%), в группе низкого риска 1,5% (CRUSADE 5,5%), в группе среднего риска 1,6% (CRUSADE 8,6%), в группе высокого риска 5,5% (CRUSADE 11,9%) и в группе очень высокого риска 4,4% (CRUSADE 19,5%) [31]. Данное исследование показало значительную переоценку риска кровотечений с использованием шкалы CRUSADE. Ранее при многофакторном анализе предикторами больших кровотечений были определены следующие факторы: пожилой возраст, трансфеморальный сосудистый доступ, тахикардия, тикагрелор ( $p < 0,001$ ) [67]. Значительная разница количества кровотечений в исследовании Bento D. и соавторов по сравнению со шкалой CRUSADE в первую очередь объясняется обстоятельством, что до 2007 года в США трансрадиальный доступ использовался менее чем в 2% ЧКВ, тогда как у Bento D. с соавторами в 91,5% было ЧКВ [31]. Это подтверждается ранее

опубликованными данными [55]. В исследовании OASIS-5, опубликованном в 2006 году, было показано преимущество фондапаринукса над эноксапарином в снижении количества больших кровотечений и смертности [186]. В годы проведения исследования CRUSADE редко использовали фондапаринукс, а в исследовании Bento D. и соавторов он назначался в 48% случаев [31]. Таким образом, шкала CRUSADE не может точно оценить вероятность кровотечения при выполнении ЧКВ.

Mehran R. и соавторы в своем рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании результатов лечения 9.006 пациентов сообщили о безопасности применения монотерапии тикагрелором у пациентов с высоким риском кровотечений. Через 3 месяца после начала ДАТ пациенты были случайным образом разделены на 2 группы. Пациентам I группы в течение последующих 9 месяцев проводили монотерапию тикагрелором в сочетании с плацебо, в то время как во II группе пациенты продолжали принимать ДАТ. Были выбраны следующие первичные конечные точки: кровотечения типа 2, 3, 5 по Bleeding academic research consortium (BARC), инфаркт миокарда, инсульт, смерть. В I группе суммарно события составили 4,0%, во II – 7,1% из всех пациентов в каждой группе (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,45 – 0,8;  $p < 0,001$ ). Однако частота инфаркта миокарда, инсульта и смертность между группами значимо не различались (ОШ - 0,99; ДИ 95%: 0,78–1,25;  $p > 0,05$ ) [117]. Затем Franzone A. и соавторы опубликовали данные своего клинического исследования GLOBAL LEADERS, включавшего 15.991 пациента с ЧКВ. Все пациенты были рандомизировано разделены на две группы. В I группе пациенты в течение 1 месяца получали ДАТ с последующим приемом только тикагрелора в течение 23 месяцев. Во II группе пациенты в течение 12 месяцев получали ДАТ с последующим приемом только АСК в течение 12 месяцев. Срок наблюдения составил 24

месяца. Частота кровотечений BARC 3 и 5 не различалась (ОШ 1,00; 95% ДИ 0,33 – 0,88;  $p=0,986$ ). Однако частоты ИМ (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,33 – 0,88;  $p=0,062$ ) и особенно ТС (ОШ 0,14; 95% ДИ 0,03 – 0,63;  $p=0,007$ ) различались [71].

С января 1998 года по декабрь 2009 более чем в 2 раза увеличилось количество диагностированных кровотечений на 1000 пациентов, с 1,02 (95% ДИ 0,83-1,22) до 2,68 (95% ДИ 2,49-2,88). В это же время наблюдалось значительно более частое назначение антитромботических лекарственных препаратов [125].

При назначении тройной антитромботической терапии (ТАТ), включающей ДАТ с ингибитором Пв/Ша, количество кровотечений в течение 30 дней после ЧКВ увеличилось с 3,74% до 5,96%, а после коронарного шунтирования с 6,15% до 53,00% [23, 133].

Необходимо отметить, что трансрадиальный доступ при стентировании коронарных артерий снижает риск кровотечения и смертность по сравнению с трансфemorальным доступом [49]. В 2011 году были опубликованы данные рандомизированного многоцентрового исследования RIVAL с участием 7.021 пациента с ОКС. Все пациенты были случайным образом разделены на две группы (1:1): трансрадиальный/трансфemorальный доступы. Исследование проводилось с 2006 по 2010 год на основании данных из 158 лечебных учреждений 32 стран. Период наблюдения составил 30 дней. Общие первичные конечные точки в группе трансрадиального доступа значимо не отличались от группы трансфemorального доступа (3,7% против 4,0%; ОШ 0,92; 95% ДИ 0,72-1,17;  $p=0,50$ ). Однако в медицинских центрах с большим опытом применения трансрадиального доступа первичные конечные точки значимо отличались (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,28-0,87;  $p=0,015$ ) и у больных ОИМ с подъемом сегмента ST (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,38-0,94;  $p=0,026$ ). Количество больших гематом (ОШ 0,40; 95% ДИ 0,28-0,57;  $p<0,0001$ ) и псевдоаневризм (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,13-0,71;  $p=0,006$ )

также значимо отличались [94]. Затем в 2018 году были опубликованы результаты рандомизированного многоцентрового исследования MATRIX с участием 8.404 пациентов с ОКС. Все пациенты были случайным образом разделены на группы: трансрадиальный/трансфеморальный доступы и бивалирудин/гепарин. Исследование проводилось с 2011 по 2014 год на основании данных из 78 госпиталей Италии, Голландии, Испании и Швеции. Суммарная частота событий, включая кровотечения, не связанные с выполнением стентирования коронарных артерий значимо различались в группе трансрадиального доступа по сравнению с группой трансфеморального доступа (15,2% против 17,2%; ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78-0,97;  $p=0,0128$ ). Однако гепарин и бивалирудин значимо не различались по этим показателям (17,0% против 18,4%; ОШ 0,91; 95% ДИ 0,81-1,02;  $p=0,10$ ) [173].

#### **1.4. Персонализированная анти тромботическая терапия у больных нестабильной стенокардией**

Известно, что ДАТ обеспечивает адекватное снижение агрегации тромбоцитов не у всех пациентов. Такие случаи называют высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (ВОРТ). В свою очередь ВОРТ увеличивает риск развития тромботических событий. Таким образом, измерение функциональной активности тромбоцитов на фоне приема ДАТ, дает возможность выявить пациентов, которые нуждаются в коррекции ДАТ [4, 13, 14, 26, 83]. Этот подход позволяет значительно снизить риск ишемических и геморрагических осложнений [27, 36, 168]. В тоже время ряд исследователей сообщают об отсутствии доказательной базы для рутинного контроля агрегации тромбоцитов [14, 28], и рекомендуют его применять у больных ИБС с высоким риском тромботических осложнений. В заключении российского совета экспертов 2014 года сказано: «агрегатометрия может быть рекомендована для пациентов на ДАТ с целью снижения риска фатальных осложнений –

тромбозов и кровотечений, выявления случаев резистентности и проблем с комплаентностью, что существенно улучшит качество оказываемой медицинской помощи, позволит персонализировать проводимую антитромбоцитарную терапию, снизить затраты на лечение, количество и продолжительность госпитализаций» [4].

Резистентность к АСК наблюдается в 5 - 48% случаев [64, 80, 112]. Однако ряд исследователей ставят под сомнение наличие резистентности к АСК. Предполагается, что причиной является псевдорезистентность, которая обусловлена медленным всасыванием АСК из-за кишечнорастворимой оболочки [15]. Сулимовым В.А. и соавторами показано, что резистентность к клопидогрелу в 4 раза увеличивает частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев [18]. При резистентности к двум компонентам ДАТ, говорят о резистентности к ДАТ [5, 9, 33, 101, 103]. Сулимов В.А. и соавторы сообщают, что у больных стабильной стенокардией, перенесших стентирование коронарных артерий, в 21% случаев выявлена резистентность к АСК, в 56% случаев к клопидогрелу, в 8% случаев к ДАТ [18]. Абугов С.А. и соавторы утверждают, что у 27,9% пациентов (из 274), получавших ДАТ, имелась к ней резистентность. Также авторы считают, что адекватным ответом на ДАТ является снижение агрегации тромбоцитов более чем на 30% от исходного значения. При выявлении резистентности, авторы рекомендуют увеличение доз ДАТ до 300 мг для ацетилсалициловой кислоты и 300 мг клопидогрела ежедневно. В результате увеличения доз лекарственных препаратов, у всех пациентов удалось добиться оптимальных значений агрегации тромбоцитов. В ближайшем послеоперационном периоде не было отмечено ни одного случая ТС. Дальнейшего наблюдения за пациентами не проводилось [1].

Несмотря на приверженность к ДАТ, недостаточное ингибирование агрегации тромбоцитов может приводить к неблагоприятным исходам. Таким образом, необходимо проводить коррекцию ДАТ в зависимости от

показателей агрегации тромбоцитов [26, 180]. В этих случаях следует увеличить дозу клопидогрела [130] или поменять на другой ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов (prasugrel или тикагрелор) [11, 118, 171].

Основной особенностью тромбоцита является способность к активации — быстрой и, в большинстве случаев, необратимой трансформации в новое состояние. Стимулом для активации служат любые значительные изменения окружающей среды, например, механическая деформация. Однако главными физиологическими активаторами тромбоцитов считаются: коллаген (основной белок внеклеточного матрикса), тромбин (основной белок плазменной системы свертывания), АДФ (из поврежденных клеток, либо секретируемый тромбоцитами) и тромбоксан А<sub>2</sub> (также секретируется тромбоцитами и дополнительно вызывает вазоконстрикцию). Активированные тромбоциты приобретают способность к адгезии (прикреплению в места повреждения) и агрегации (друг к другу), формируя гемостатическую пробку, которая закрывает повреждение стенки сосуда. Более того, тромбоциты участвуют в плазменном гемостазе: экспонируют прокоагулянтную мембрану и секретируют α-гранулы [10].

Агрегация тромбоцитов – процесс «склеивания» тромбоцитов, является важным показателем свертываемости крови. Измерение агрегации тромбоцитов рекомендуется выполнять натощак утром. В венозную кровь добавляют вещества-индукторы, усиливающие агрегацию тромбоцитов, идентичные естественным веществам человеческого организма. К ним относятся: арахидоновая кислота, АДФ, ристомицин, адреналин, серотонин, коллаген. Агрегация тромбоцитов с индуктором в норме составляет 50-80%. Методика измерения агрегации тромбоцитов проста и сводится к определению разницы прохождения света через кровь до и после добавления индуктора агрегации. Различают следующие виды агрегации тромбоцитов: спонтанная, индуцированная, умеренная, низкая, повышенная. Например, изучение АДФ-индуцированной агрегации

тромбоцитов позволяет сразу оценить эффективность ингибитора P2Y12 рецепторов. Для этой цели удобно использовать небольшое количество вещества АДФ (5 мкмоль) [19].

Определение агрегации тромбоцитов применяется для изучения фармакодинамического эффекта лекарственных средств с целью коррекции ДАТ. Низкая распространенность истинной резистентности к АСК привела к фокусированию внимания исследователей на проблеме резистентности к препаратам, влияющим на АДФ-зависимые рецепторы (P2Y12) тромбоцитов [16].

В настоящее время доступно несколько методов определения агрегации тромбоцитов: оптическая трансмиссионная агрегометрия, оптическая детекция агглютинации тромбоцитов (VerifyNow), импедансная агрегометрия (Multiplate), определение вазодилататор-стимулированного фосфопротеина (VASP), анализатор функции тромбоцитов (PFA-100, аналог времени кровотечения *in vitro*) [28]. В исследовании [38], опубликованном в JAMA в 2010 году, сравнивали взаимосвязь между разными методами и клиническими исходами у 1.069 пациентов, перенесших плановое чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий и принимающих клопидогрел с 2005 по 2007 год. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 1 года. Результаты показали, что применение методов определения агрегации тромбоцитов значимо влияет на частоту МАСЕ. Однако прогностическая точность была небольшой. Например, ни один из методов не предоставил точную прогностическую информацию для выявления пациентов с низким и высоким риском кровотечения после имплантации стента.

Как было сказано ранее, ДАТ включает в себя АСК и один из ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел или тикагрелор). Данная терапия является «золотым стандартом» при стентировании коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [98, 104].

Среди них клопидогрел долгое время был наиболее распространенным ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов с неоспоримыми преимуществами, особенно в сочетании с АСК. Однако исследования показали, что фармакодинамический эффект клопидогрела значительно варьирует у индивидуумов, что может привести к его неэффективности и возникновению ишемических или геморрагических событий [82, 108]. Ранее этот эффект был известен как устойчивость или нечувствительность к клопидогрелу, а теперь его называют ВОРТ. До 25-50% пациентов, получающих клопидогрел, имеют недостаточный фармакологический ответ и, как следствие, недостаточную защиту от МАСЕ [149, 168]. Мета-анализ, выполненный Sofi F. и соавторами [155] выявил значимую связь между ВОРТ при лечении клопидогрелом и увеличением количества МАСЕ. Тем не менее, клопидогрел все еще широко применяется в составе ДАТ в связи меньшим количеством геморрагических осложнений у пациентов с высоким риском кровотечений, меньшей стоимостью лечения и большей приверженностью к терапии.

В клинической практике некоторые лабораторные тесты включают определение агрегации тромбоцитов и генетическое исследование для обнаружения высокой остаточной реактивности тромбоцитов. Тем не менее, рутинное измерение агрегации тромбоцитов не было широко внедрено из-за отсутствия консенсуса относительно оптимального метода и значения нормы. Согласно обзору, проведенному Winter M. и соавторами [180], хотя персонализированная антитромботическая терапия (ПАТ), контролируемая оценкой функции тромбоцитов, представляется вполне эффективной и удобной для выполнения, остаются противоречивыми результаты некоторых исследований. Другим возможным и более дорогим подходом оценки функции тромбоцитов является генетический анализ. Клопидогрел представляет собой пролекарство и нуждается в трансформации при участии системы

цитохрома P450 в кишечнике и печени. Из системы цитохрома P450 фермент CYP2C19 играет наиболее важную роль в образовании активного метаболита клопидогрела, по сравнению с другими ферментами: CYP2B6, CYP1A2, CYP3A/A5 и CYP2C9 [92]. Согласно обзору, проведенному Osnabrugge R. и соавторами, по меньшей мере 11 мета-анализов указывают на связь между аллелями потери функции CYP2C19 и клинической неэффективностью клопидогрела [123].

Многоцентровое слепое рандомизированное французское исследование ANTARCTIC, опубликованное в 2016 году и включавшее 877 больных ОКС 75 лет и старше, принимавших 5 мг прасугрела в сутки, сообщает об отсутствии снижения смертности с рутинным измерением агрегации тромбоцитов (ОШ - 1,003; ДИ 95%: 0,78-1,29;  $p=0,98$ ) [47]. Исследование TAILOR-PCI, в котором проводился анализ полиморфизма гена изофермента CYP2C19 и их влияние на агрегацию тромбоцитов под действием ДАТ, показало эффективность ДНК-анализа в персонализированной терапии [128, 184]. Исследование RAPID-STEMI включило 102 больных ОКС с подъемом сегмента ST с опасными вариантами полиморфизма CYP2C19\*2, CYP2C19\*17 и генотипа ABCB1 TT. Все больные получали АСК с прасугрелом (10 мг в сутки) либо клопидогрелом (150 мг 6 суток, затем 75 мг в сутки). Единицы реактивности тромбоцитов (ЕРТ)  $>234$  (0 и 24,1%,  $p=0,0046$ ), а ЕРТ $>208$  (3,3 и 34,5%,  $p=0,0025$ ). Исследование показало преимущество использования прасугрела над клопидогрелом в составе ДАТ у данной выборки больных [154].

За последнее время выполнено много исследований, в том числе рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) с оценкой функции тромбоцитов и определением генотипа CYP2C19, такие как GRAVITAS. Результаты исследования не выявили разницы в частоте развития MACE и кровотечений не связанных с ЧКВ у пациентов, получавших клопидогрел в стандартной (75 мг) и увеличенной (150 мг)

дозе [130]. Однако имеются разногласия с выводами, полученными в других исследованиях.

Несколько фармакогенетических исследований показали связь полиморфизма генов резистентности к ДАТ и вероятности МАСЕ [54, 151]. Полиморфизмы присутствуют во многих генах: P2Y12, GP IIb/IIIa, GP Ia/IIa, GP Ib/IX/V, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, COX-1, COX-2 и ABCB1 [30, 151]. Эффективность антиагрегантного действия клопидогрела определяется преимущественно полиморфизмом гена CYP2C19 [43, 146]. Обладатели нефункционирующего гена (CYP2C19\*2,\*3) резистентны к антиагрегантному действию клопидогрела [116], а обладатели гена (CYP2C19\*17) имеют повышенный риск кровотечения при использовании клопидогрела [147].

Клопидогрел и прасугрел относятся к тиенопиридиновым пролекарствам, которым необходим CYP450 для возможности перехода в активное вещество. Однако только 15% всего клопидогрела способно последовательно пройти два процесса оксидации для перехода в активное вещество [140]. В этих процессах участвуют ферменты CYP2C19, CYP3A4/5 и CYP1A2. В то время как 50% всего прасугрела переходит в активное вещество под воздействием CYP3A4 и CYP2B6 [24].

Первые публикации о наличии связи между функционированием CYP2C19\*2 и эффективностью клопидогрела появились в 2006 году [93]. Последующие исследования подтвердили полученные данные [69, 87, 146]. Затем было описано усиливающее действие CYP2C19\*17 на эффективность клопидогрела [105]. Также было замечено, что полиморфизм генов незначительно влияет на эффективность прасугрела [56, 70, 115].

В абсорбции клопидогрела и прасугрела участвует белок, кодируемый геном ABCB1. У пациентов с геном ABCB1, имеющие полиморфизм С3435Т, наблюдается снижение абсорбции и количества продуктов метаболизма клопидогрела в крови [169]. Исследование

TRITON-TIMI 38 выявило, что данный полиморфизм гена связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов, принимающих клопидогрел [115]. Однако исследование GIFT не показало влияния полиморфизма гена ABCB1 на результаты лечения пациентов с использованием клопидогрела [131].

Ряд исследований также посвящен изучению влияния других полиморфизмов генов, таких как CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, P2Y12 и других, на вариабельность ответа клопидогрела, но статистически значимых результатов получено не было [24]. В исследовании GIFT изучалась корреляция между полиморфизмами 17 генов и реактивностью тромбоцитов у 1.028 пациентов, получавших антитромботическую терапию АСК и высокими дозами клопидогрела до и после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Было установлено, что только полиморфизм CYP2C19\*2 был связан с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов [131].

Тикагрелор является эффективным антиагрегантом, не относящимся к тиенопиридинам. Он был одобрен для использования в 2011 году у пациентов с ОКС. Имеются ограниченные фармакогенетические исследования тикагрелора. В анализе подгрупп исследований DISPERSE и DISPERSE-2 изучалась корреляция между полиморфизмами генов P2Y12, P2Y1, ITGB3 и эффективностью тикагрелора. Не было найдено статистически значимого влияния определенных полиморфизмов генов на эффективность тикагрелора [161]. Кроме того, исследования RESPOND и ONSET/OFFSET показали, что эффективность тикагрелора не связана с полиморфизмом генов CYP2C19 и ABCB1 [167]. Затем на основании данных исследования PLATO было также подтверждено отсутствие влияния полиморфизмов генов на результаты лечения тикагрелором [21, 175].

Таким образом, использование АСК и клопидогрела в клинической

практике нередко сопряжено с их недостаточным антитромботическим эффектом, что подтверждается измерением агрегации тромбоцитов и генетическим анализом. Появление новых блокаторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов (тикагрелор и прасугрел) позволило добиться большей антиагрегантной эффективности, однако из-за избыточного угнетения агрегации тромбоцитов у некоторых пациентов увеличило количество кровотечений. Поэтому коррекция доз антитромботических препаратов на основании лабораторных данных может уменьшить количество ишемических и геморрагических осложнений.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

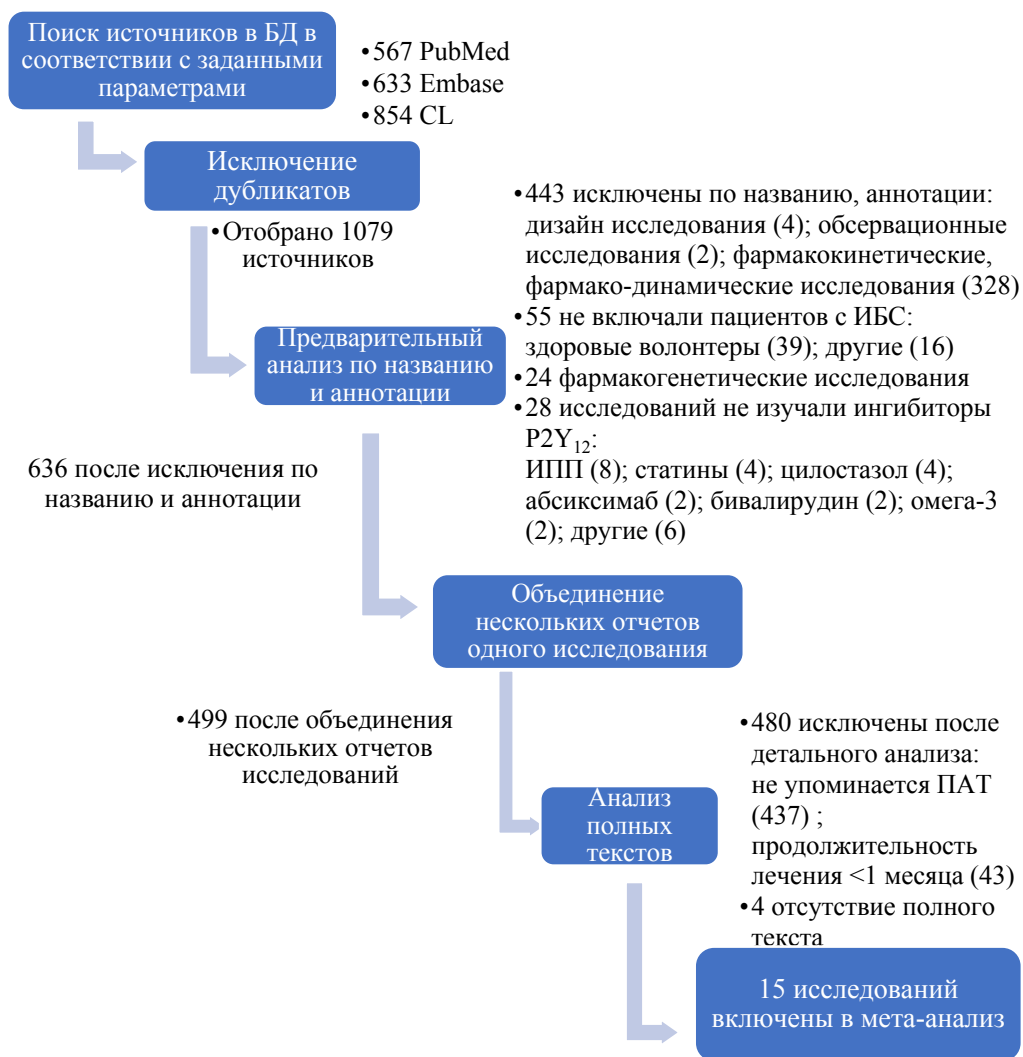
#### 2.1. Мета-анализ литературных данных

Первым этапом в диссертационной работе был проведен мета-анализ литературных данных для оценки преимуществ персонализированной ДАТ у пациентов с ИБС [12].

Критерии включения: опубликованные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в которых участвовали пациенты с ИБС, получавшие персонализированную ДАТ не менее 1 месяца в соответствии с оценкой функции тромбоцитов и генетическим анализом (*рисунок 1*). В качестве контроля использовали группы пациентов с ДАТ без оценки функции тромбоцитов и генетического анализа.

Критерии исключения: не РКИ; пациенты, не получающие ингибиторы P2Y<sub>12</sub>; продолжительность терапии <1 месяца; исследования, не описывающие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ) и значимые кровотечения.

Для поиска использовали следующие базы данных: PubMed, Embase и Cochrane Library. Поиск проводили по следующим элементам: genetic testing, genetic polymorphism, platelet function testing, platelet reactivity, verifynow, light transmission aggregometry, platelet function analyzer, clopidogrel, cangrelor, prasugrel, ticagrelor с использованием фильтров поиска: «Clinical Trial, Humans, English» в Pubmed и «Controlled Clinical Trial, Humans, English» в Embase.



ИБС — ишемическая болезнь сердца; CL — Cochrane Library; ИПП — ингибитор протонной помпы; ПАТ — персонализированная двойная антитромботическая терапия

**Рисунок 4 - Схема отбора исследований для мета-анализа**

Таблица 2

## Особенности исследований включенных в мета-анализ

| Автор исследования   | Год  | Диагноз  | Метод тестирования агрегации тромбоцитов | ВОРТ                               | Время тестирования агрегации тромбоцитов             | Терапия                                  | N пациентов в контрольной группе | N пациентов в группе ПАТ | Время наблюдения | MACE                                       | Оценка кровотечения |
|----------------------|------|--|--|------------------------------------|--|--|----------------------------------|--------------------------|------------------|--|---------------------|
| Bonello L.           | 2008 | Безболевая ишемия (20,4%), стенокардия напряжения (33,3%), ОКСбпСТ (46,3%). Агр. тромб. >50% | VASP                                     | >50% ИРТ                           | 12 ч после каждого доб. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% | Нагрузка КЛО                             | 84                               | 78                       | 1 мес            | СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС       | TIMI                |
| Bonello L.           | 2009 | Безболевая ишемия (19,8%), стенокардия напряжения (28,7%), ОКС (51,5%). Агр. тромб. >50%     | VASP                                     | >50% ИРТ                           | 12 ч после каждого доб. КЛО (до 3 раз) пока ИРТ <50% | Нагрузка КЛО                             | 215                              | 214                      | 1 мес            | СССЗ, экстр. реваскуляризация, рецидив ОКС | TIMI                |
| Wang X.D.            | 2011 | Рецидив стенокардии (50%), безболевая ишемия (30,1%), ОКСбпСТ (19,9%). Агр. тромб. >50%      | VASP                                     | >50% ИРТ                           | 1, 3, 6, 9, 12 мес                                   | Изм. Дозы КЛО                            | 156                              | 150                      | 1 год            | СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС       | TIMI                |
| Price M.J. (GRAVITS) | 2011 | Стенокардия напряжения (60,2%), ОКСбпСТ (39,8%) и ВОРТ                                       | VerifyNow                                | ≥230 ЕРТ                           | 1, 6 мес   | Изм. Дозы КЛО                            | 1105                             | 1109                     | 6 мес            | СССЗ, нефатальный ИМ                       | GUSTO               |
| Collet J.P. (ARCTIC) | 2012 | ИБС (27% ОКС)  | VerifyNow                                | ≥550 ЕРТ для АСП, ≥235 ЕРТ для КЛО | 1 день (до ЧКВ), 2-4 нед                             | АСП + инг. Пб/Ша, изм. дозы КЛО, зам. на | 1227                             | 1213                     | 1 год/ year      | Смерть, ИМ, инсульт, ТИА, экстр. Реваскуля | STEERLE             |

|                            |      |  |                                   |  |   |                                    |     |     |       |   |                               |
|----------------------------|------|--|-----------------------------------|--|---|------------------------------------|-----|-----|-------|---|-------------------------------|
|                            |      |  |                                   |  |   | ПРА                                |     |     |       | ризация                                     |                               |
| Hazarbasanov D.            | 2012 | ОКС, либо стенокардия напряжения                   | МЭА                               | >46 ЕД                                   | 1 день  | Нагрузка КЛО                       | 95  | 97  | 6 мес | СССЗ, ИМ, инсульт, ТС                       | ТІМІ                          |
| Tang F.K.                  | 2012 | ИБС + резистентность к АСП и КЛО                   | ТЭГ                               | Скор. Инг. АСП >50%, Скор. Инг. КЛО >50% | 1 нед, 1, 3, 6, 9, 12 мес                         | Изм. дозы КЛО или АСП              | 30  | 30  | 1 год | СССЗ, подтвержденный ТС, рецидив ОКС        | Жизне угрожающее кровотечение |
| Roberts J.D.               | 2012 | ОКСбпСТ (37,4%) и стенокардия напряжения           | СУР2С19 генетическое тестирование | -  | Во время рандомизации                             | Зам. КЛО на ПРА                    | 96  | 91  | 1 мес | СССЗ, нефатальный ИМ                        | ТІМІ                          |
| Xie X.                     | 2013 | ОКС  | СУР2С19 генетическое тестирование | -  | Во время рандомизации                             | Изм. дозы КЛО или доп. ЦИЛ         | 299 | 301 | 6 мес | Смерть, ИМ, инсульт, ТИА                    | BARC                          |
| Samardzic J.               | 2014 | ОКС + ВОРТ   | МЭА                               | >46 ЕД                                   | 1, 2, 3, 7 день, 1, 2, 3, 6, 9, 12 мес            | Изм. дозы КЛО                      | 44  | 43  | 1 год | Смерть, нефат. ИМ, РЦС, инсульт             | BARC                          |
| Siller-Matula M. (MADONNA) | 2015 | ИБС и плановое ЧКВ (63,2%), экстренное ЧКВ (36,8%) | МЭА                               | ≥50 ЕД                                   | 1 день (после ЧКВ) и нагрузки КЛО или зам. на ПРА | Повт. Нагрузка КЛО или зам. на ПРА | 395 | 403 | 1 год | Смерть, ИМ, подтвержденный или возможный ТС | ТІМІ                          |

|                      |      |                        |           |            |  |                                    |     |     |       |                                 |      |
|----------------------|------|------------------------|-----------|------------|--|------------------------------------|-----|-----|-------|---------------------------------|------|
| Zhu H.C.             | 2015 | ОКС                    | СТА       | <10%       | При поступлении и 1 день после нагрузки КЛО, 3 дня после ЦИЛ | Доп. 6 мес ЦИЛ                     | 151 | 154 | 1 год | Смерть, ИМ, РЦС, инсульт        | TIMI |
| Li Y.                | 2015 | ОКС + ВОРТ             | СТА       | Нет данных | 1 и 2 день после нагрузки КЛО, 1 мес                         | Изм. дозы КЛО или доп. 6 мес ЦИЛ   | 280 | 560 | 1 год | Смерть, нефат. ИМ, РЦС, инсульт | TIMI |
| Sayla G. (ANTARCTIC) | 2016 | ОКС                    | VerifyNow | ≥208 EPT   | 2, 4 нед   | Изм. дозы ПРА или зам. на КЛО      | 442 | 435 | 1 год | СССЗ, ИМ, инсульт               | BARC |
| Koltowski L.         | 2017 | Стенокардия напряжения | VerifyNow | ≥208 EPT   | 1 и 2 день, 1 мес  | Повт. Нагрузка КЛО или зам. на ПРА | 14  | 36  | 1 мес | СССЗ, ИМ, подтвержденный ТС     | BARC |

АСП – аспирин; ОКС – острый коронарный синдром; BARC – “Bleeding Academic Research Consortium criteria” Критерии кровотечения Академического исследовательского консорциума; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЦИЛ – цилостазол; КЛО – клопидогрел; СССР – смерть от сердечно-сосудистого заболевания; GUSTO – “Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries criteria” Критерии кровотечения Всеобщего исследования действия стрептокиназы и тАП при окклюзии коронарных артерий; ВОРТ – высокая остаточная реактивность тромбоцитов; СТА – световая трансмиссионная агрегометрия; MACE – “major adverse cardiac events” основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; МЭА – многоэлектродная агрегометрия; ИМ – инфаркт миокарда; ОКС<sub>бнST</sub> – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ПРА – прасугрел; ИРТ – индекс реактивности тромбоцитов; EPT – единицы реактивности тромбоцитов; ТС – тромбоз стенки; STEEPLE – “Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients, an International Randomized Evaluation” Критерии кровотечения Международного рандомизированного исследования безопасности и эффективности эноксапарина при ЧКВ; ТЭГ – тромбоэластография; ТИА – транзиторная ишемическая атака; TIMI – “Thrombolysis In Myocardial Infarction” Критерии кровотечения Исследования тромболитика при ИМ; РЦС – реваскуляризация целевого сосуда; VASP – “vasodilator-stimulated phosphoprotein” вазодилатор-стимулированный фосфопротеин

Общее количество 2.054 соответствующих статей было получено из PubMed (567), Embase (633) и Cochrane Library (854). Среди них в 15 исследованиях [34, 35, 47, 53, 85, 99, 106, 130, 135, 141, 150, 166, 178, 182, 188] сообщалось о различиях в МАСЕ и кровотечениях у 9.547 пациентов с ПАТ и без нее. Именно эти исследования были выбраны для нашего мета-анализа (4.914 пациентов с ПАТ и 4.633 пациентов в качестве контрольной группы). Схема отбора исследований для мета-анализа приведена на *рисунке 4*, а особенности отобранных исследований представлены в *таблице 2*. Все пациенты страдали ИБС, и им было выполнено стентирование коронарных артерий.

## **2.2. Характеристика исследуемых групп пациентов**

На втором этапе было проведено клиническое исследование, включающее 262 пациента с нестабильной стенокардией (45 женщин (17%) и 217 мужчин (83%)). Средний возраст составил 59,5 лет (ДИ 95%: 31 - 85 лет), которым было выполнено стентирование коронарных артерий в период с мая 2015 по август 2017 гг.

Работа выполнена в виде рандомизированного проспективного исследования на базе отделения хирургии ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России.

### Критерии включения в исследование:

- документально подтвержденная нестабильная стенокардия;
- критический ( $\geq 90\%$ ) стеноз либо субокклюзия ( $\geq 99\%$ ) коронарной артерии по данным коронарной ангиографии;
- стентирование коронарных артерий;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- противопоказания для двойной анти тромботической терапии;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- сердечная недостаточность IV ФК (NYHA);
- декомпенсированная печеночная, почечная, легочная неостаточность.

При проведении исследования соблюдены все принципы Хельсинской декларации и надлежащей клинической практики (GCP). Пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты случайным образом (методом подбрасывания монеты) были разделены на две группы:

- I группа включала 137 пациентов, которым назначали персонализированную двойную анти тромботическую терапию (персонализированная ДАТ);
- II группа включала 125 пациентов, которым назначали стандартную двойную анти тромботическую терапию (ДАТ).

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в *таблице 3*.

**Таблица 3**

**Клинико-anamнестическая характеристика пациентов**

| <b>Показатель</b>         | <b>I группа<br/>(n=137)</b> | <b>II группа<br/>(n=125)</b> | <b>p</b> |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------|
| Возраст, лет, М±σ         | 59,1±13,4                   | 59,8±14,6                    | >0,05    |
| Мужчины, чел. (%)         | 114 (83,2%)                 | 103 (82,3%)                  | >0,05    |
| Женщины, чел. (%)         | 23 (16,8%)                  | 22 (17,7%)                   | >0,05    |
| Сахарный диабет, чел. (%) | 15 (10,9%)                  | 14 (11,2%)                   | >0,05    |

|   |                   |                   |       |
|---|-------------------|-------------------|-------|
| Курение, чел. (%)                         | 38 (27,7%)        | 36 (28,8%)        | >0,05 |
| Артериальная гипертензия, чел. (%)        | 85 (62,0%)        | 77 (61,6%)        | >0,05 |
| Поражение коронарных артерий, чел. (%)    |                   |                   |       |
| • 1-сосудистое                            | 28 (20,4%)        | 25 (20,0%)        | >0,05 |
| • 2-сосудистое                            | 55 (40,1%)        | 51 (40,8%)        | >0,05 |
| • 3-сосудистое                            | 54 (39,5%)        | 49 (39,2%)        | >0,05 |
| Тромбоциты, $10^9$ /мл, $M \pm \sigma$    | 235,1 $\pm$ 120,7 | 233,5 $\pm$ 123,2 | >0,05 |
| Эритроциты $10^{12}$ /мл, $M \pm \sigma$  | 4,7 $\pm$ 0,7     | 4,7 $\pm$ 0,8     | >0,05 |
| Лейкоциты, $10^9$ /мл, $M \pm \sigma$     | 7,2 $\pm$ 4,5     | 7,1 $\pm$ 4,3     | >0,05 |
| Глюкоза крови, ммоль/л, $M \pm \sigma$    | 5,8 $\pm$ 2,8     | 6,0 $\pm$ 2,9     | >0,05 |
| Общий холестерин, ммоль/л, $M \pm \sigma$ | 4,7 $\pm$ 2,4     | 4,7 $\pm$ 2,4     | >0,05 |
| Креатинин, мг/дл, $M \pm \sigma$          | 0,8 $\pm$ 0,1     | 0,8 $\pm$ 0,1     | >0,05 |
| Фибриноген, г/л, $M \pm \sigma$           | 3,3 $\pm$ 1,0     | 3,3 $\pm$ 1,2     | >0,05 |
| ТВ, сек, $M \pm \sigma$                   | 15 $\pm$ 2        | 15 $\pm$ 2        | >0,05 |
| АЧТВ, сек, $M \pm \sigma$                 | 30 $\pm$ 5        | 31 $\pm$ 4        | >0,05 |

*ТВ – тромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время*

Сахарный диабет наблюдали у 15 (10,9%) пациентов в I группе и у 14 (11,2%) пациентов во II группе. Курение у 38 (27,7%) пациентов в I группе и у 36 (28,8%) пациентов во II группе. Артериальная гипертензия у 85 (62,0%) пациентов в I группе и у 77 (61,6%) пациентов во II группе.

Среднее количество тромбоцитов  $235,1 \pm 120,7 \times 10^9$ /мл в I группе и  $233,5 \pm 123,2 \times 10^9$ /мл во II группе. Эритроциты  $4,7 \pm 0,7 \times 10^{12}$ /мл в I группе и  $4,7 \pm 0,8 \times 10^{12}$ /мл во II группе. Лейкоциты  $7,2 \pm 4,5 \times 10^9$ /мл в I группе и  $7,1 \pm 4,3 \times 10^9$ /мл во II группе. Глюкоза венозной крови  $5,8 \pm 2,8$  ммоль/л в I группе и

6,0±2,9 ммоль/л во II группе. Холестерин 4,7±2,4 ммоль/л в I группе и 4,7±2,4 ммоль/л во II группе. Креатинин 0,8±0,1 мг/дл в I группе и 0,8±0,1 мг/дл во II группе. Фибриноген 3,3±1,0 г/л в I группе и 3,3±1,2 г/л во II группе. Тромбиновое время (ТВ) 15±2 сек в I группе и 15±2 сек во II группе. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 30±5 сек в I группе и 31±4 сек во II группе.

Однососудистое поражение коронарных артерий у 28 (20,4%) пациентов в I группе и у 25 (20,0%) пациентов во II группе. Двухсосудистое поражение коронарных артерий у 55 (40,1%) пациентов в I группе и у 51 (40,8%) пациентов во II группе. Трехсосудистое поражение коронарных артерий у 54 (39,5%) пациента в I группе и у 49 (39,2%) пациентов во II группе.

По всем показателям группы значимо не различались ( $p>0,05$ ).

**Таблица 4**

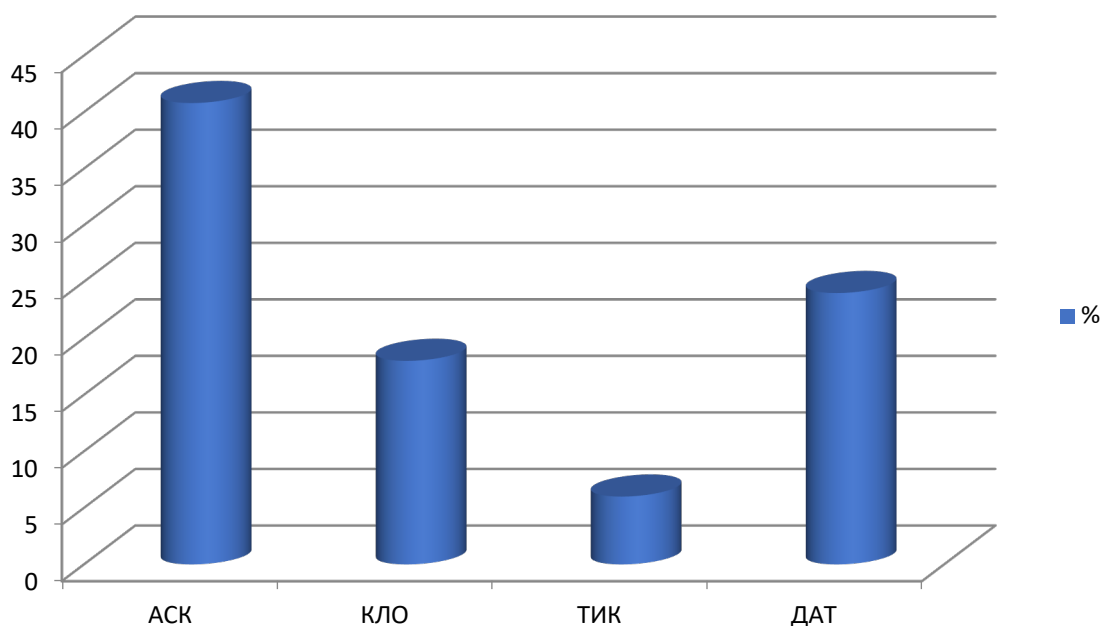
**Особенности коронарного стентирования**

|  | <b>I группа<br/>(n=137)</b> | <b>II группа<br/>(n=125)</b> | <b>p</b> |
|--|-----------------------------|------------------------------|----------|
| Стенты с лекарственным покрытием, чел. (%)     | 88 (64,2%)                  | 82 (65,6%)                   | >0,05    |
| Стенты без лекарственного покрытия, чел. (%)   | 49 (35,8%)                  | 43 (34,4%)                   | >0,05    |
| Среднее количество стентов на пациента, шт     | 1,5                         | 1,5                          | >0,05    |
| Диаметр стента, мм, М±σ                        | 3,0±0,7                     | 3,0±0,7                      | >0,05    |
| Длина стента, мм, М±σ                          | 21,1±12,3                   | 21,4±12,1                    | >0,05    |
| Симптом-зависимая коронарная артерия, чел. (%) |                             |                              |          |

|                             |            |            |       |
|-----------------------------|------------|------------|-------|
| • Передняя нисходящая (ПНА) | 52 (37,9%) | 49 (39,2%) | >0,05 |
| • Огибающая (ОА)            | 29 (21,1%) | 25 (20,0%) | >0,05 |
| • Правая (ПКА)              | 56 (41,0%) | 51 (40,8%) | >0,05 |

Особенности коронарного стентирования представлены в таблице 4. Стенты с лекарственным покрытием (DES) имплантировали 88 (64,2%) пациентам в I группе и 82 (65,6%) пациентам во II группе. Стенты без лекарственного покрытия (BMS) имплантировали 49 (35,8%) пациентам в I группе и 43 (34,4%) пациентам во II группе. Среднее количество стентов на 1 пациента составило 1,5 в I и II группах. Диаметр стента  $3,0 \pm 0,7$  мм в I и II группах. Длина стента  $21,1 \pm 12,3$  мм в I группе и  $21,4 \pm 12,1$  мм во II группе. Симптом-зависимые коронарные артерии распределились следующим образом: передняя нисходящая артерия (ПНА) у 52 (37,9%) пациентов в I группе и 49 (39,2%) пациентов во II группе; огибающая артерия (ОА) у 29 (21,1%) пациентов в I группе и 25 (20,0%) пациентов во II группе; правая коронарная артерия (ПКА) у 56 (41,0%) пациентов в I группе и 51 (40,8%) пациентов во II группе. По другим показателям группы также значимо не различались ( $p > 0,05$ ).

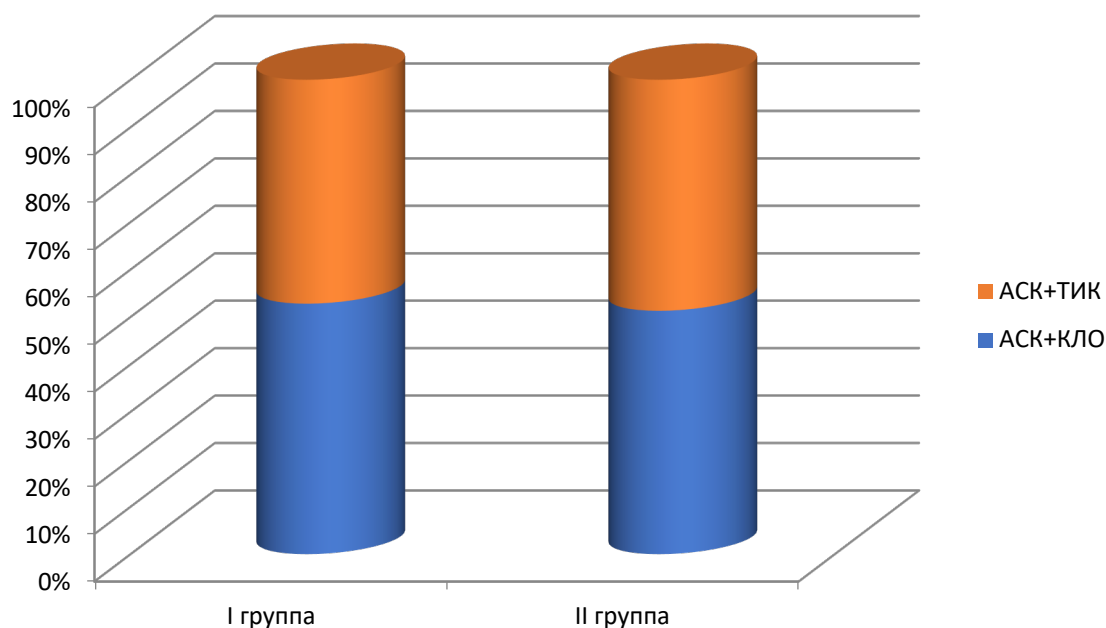
До госпитализации из всех прослеженных 238 пациентов: 97 (40,8%) принимали АСК 75-100 мг в сутки, 43 (18%) принимали клопидогрел 75 мг в сутки, 14 (6%) принимали тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. ДАТ принимало 57 (24%) пациентов. Распределение пациентов в зависимости от приема антитромботической терапии до госпитализации представлено на *рисунке 5*.



*АСК – ацетилсалициловая кислота, КЛО – клопидогрел, ТИК – тикагрелор, ДАТ – двойная антитромботическая терапия*

**Рисунок 5 – Распределение пациентов в зависимости от приема антитромботической терапии до госпитализации**

При поступлении всем пациентам была назначена ОМТ с нагрузочными дозами ДАТ. В I группе у 66 (52,8%) пациентов ДАТ из АСК 300 мг и клопидогрела 300 мг, у 59 (47,2%) пациентов ДАТ из АСК 300 мг и тикагрелора 180 мг. Во II группе у 58 (51,3%) пациентов ДАТ из АСК 300 мг и клопидогрела 300 мг, у 55 (48,7%) пациентов ДАТ из АСК 300 мг и тикагрелора 180 мг. По нагрузочным дозам и составу ДАТ группы значимо не отличались друг от друга. Распределение пациентов в зависимости от состава нагрузочной дозы ДАТ при госпитализации представлено на *рисунке 6*.



**Рисунок 6 – Распределение пациентов в зависимости от состава нагрузочной дозы ДАТ при госпитализации**

Средний период пребывания в стационаре составил  $9 \pm 5$  дней, что соответствовало приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 1.07.2015 “Об утверждении стандартов специализированной медицинской помощи при нестабильной стенокардии, остром и повторном инфаркте миокарда без подъема сегмента ST на электрокардиограмме”. Перед выпиской из стационара осуществляли подбор и коррекцию ОМТ, которая кроме АТ не различалась в обеих группах. Повторяли лабораторные (включая агрегометрию) и инструментальные методы исследования. Контрольную коронарную ангиографию выполняли сразу после коронарного стентирования. Отдельной коронарной ангиографии непосредственно перед выпиской не проводили в связи с отсутствием показаний.

Результаты ЧКВ отслеживали в течение 24 месяцев. Через 1, 6, 12 и 24 месяца удалось провести телефонные разговоры с 238 из 262 (90,8%) пациентов либо их родственниками и лечащими врачами. При необходимости запрашивали медицинскую документацию. Полученные данные 238 пациентов представлены в результатах клинического исследования. Большинство пациентов ( $n=212$  (80,9%)) наблюдалось у

кардиологов по месту жительства. В качестве конечных точек были выбраны: МАСЕ, ИМ, инсульт, ТС, кровотечения, смертность от сердечно-сосудистого заболевания. Повторные обращения в медицинские организации были при развитии вышеуказанных событий.

### **2.3. Характеристика методов исследования**

Стандартный алгоритм обследования больных нестабильной стенокардией (НС) включал в себя: сбор жалоб, анамнеза, осмотр, интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Пациенты жаловались на давящую боль за грудиной с иррадиацией в левую руку, лопатку, либо без нее в течение от 1 до 30 минут. Боль купировалась приемом 400-800 мкг нитроглицерина, либо прекращением физической нагрузки. При осмотре ранений и деформаций грудной клетки не было. Аускультация сердца без особенностей. На ЭКГ регистрировали депрессию сегмента ST, инверсию или высокий зубец T у 64% пациентов. По лабораторным данным тропонин I  $<0,5$  нг/мл через 4 часа после начала боли и на повторном тесте через 3 часа. У 26% пациентов был лейкоцитоз. При трансторакальном ЭхоКГ определяли нарушение сократимости миокарда в 19% случаев. У всех пациентов проводили мониторинг жизненно-важных функций (АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>).

Пациенты при поступлении получали ОМТ, которая включала назначение  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, БРА, блокаторы Са-каналов, нитратов, статинов, ИПП, а также нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и одного из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов: тикагрелор 180 мг или клопидогрел 300 мг при высоком риске кровотечения по шкале HAS-BLED (3 и более баллов). Доля пациентов, принимающих тикагрелор, в I группе достоверно значимо не отличалась от II группы. Забор образцов крови для определения агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и аденозиндифосфатом (АДФ) в I группе осуществляли через 4 часа от начала приема ДАТ и перед выпиской

из стационара (4-14 день).

Электрокардиография представляет собой регистрацию электрических полей, образующихся при электрической активности сердца. В исследовании использовали общепринятую методику регистрации в 12 отведениях (три стандартных, три усиленных и 6 грудных отведений I, II, III, aVL, aVF, aVR, V1-V6), которую проводили при поступлении пациента, во время ЧКВ, а также в течение первых суток после вмешательства и перед выпиской больного из стационара. Во время проведения ЧКВ регистрацию ЭКГ выполняли на протяжении всей процедуры в стандартных и усиленных отведениях, с визуализацией на мониторах, доступных оперирующему хирургу.

Рентгенография органов грудной клетки выполняли в прямой и боковой проекции с целью дифференциальной диагностики пневмонии, туберкулеза, пневмоторакса, рака легкого, лимфомы средостения, переломов грудины, ключицы и ребер.

Лабораторные исследования венозной крови и мочи: общий анализ крови; общий анализ мочи; исследование количества глюкозы; определение микроальбуминурии, биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, активность АСТ, АЛТ, билирубин), определение общего холестерина и липидного спектра; биохимические маркеры некроза миокарда (количественное определение тропонина I); коагулограмма крови; электролиты плазмы крови ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ).

Велоэргометрию выполняли по стандартной методике с дозированной физической нагрузкой, позволяющей выявить порог толерантности к физической нагрузке и клинические и/или электрокардиографические признаки ишемии миокарда. Исследования проводили на аппарате “ОРТОРЕНТ ВЕЛО” (Россия). До проведения теста записывали ЭКГ покоя в 12 отведениях в положении лежа и в положении сидя. Пробу проводили по методике непрерывно возрастающих нагрузок в несколько ступеней до достижения субмаксимальной ЧСС или других критериев прекращения

пробы. Тест начинали с минимальной мощности 25 Вт и постепенно увеличивали каждые 3 минуты на 25 Вт до достижения общепринятых критериев прекращения пробы. Контроль артериального давления и регистрацию ЭКГ в 12 отведениях проводили после каждой ступени нагрузки, сразу после ее окончания и каждую минуту восстановительного периода. Пробу завершали при достижении субмаксимальной ЧСС (75% от максимальной ЧСС для данного возраста), либо при появлении других общепринятых критериев прекращения пробы (появлении стенокардии или ишемических изменений на ЭКГ, артериальной гипо- или гипертонии, угрожающих жизни аритмий). Пробу считали положительной, если в момент нагрузки отмечали подъем или депрессия сегмента ST более 1 мм, приступ стенокардии и снижение АД. Пробу считали отрицательной, если пациент достигал субмаксимальной ЧСС без клинических симптомов и ишемических изменений на ЭКГ. При оценке пробы учитывали длительность ишемических изменений в восстановительном периоде. Порог толерантности оценивали, как низкий при достижении пороговой мощности 50 Вт и ниже, средний порог - 50-125 Вт, высокий порог - 125 и выше.

Трансторакальное эхокардиографическое исследование выполняли фазированным секторным датчиком 1,5-3,5 МГц с целью дифференциальной диагностики расслоения аорты, аортального стеноза, перикардита, гипертрофической кардиомиопатии, тромбоэмболии легочных артерий, а также определения локальной сократимости, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка. Использовали стандартные трансторакальные доступы. Методика позволяла в покое оценить передне-задний размер, КСР, КДР, КДО, КСО, УО левого желудочка. Фракцию выброса (ФВ) левого желудочка определяли по методике, предложенной Simpson (или по формуле  $ФВ=УО/КДО$ ). Для оценки локальной сократительной функции миокарда использовали традиционную интерпретацию нарушений сокращения: равномерное утолщение эндокарда в фазу систолы – нормокинез, уменьшение утолщения

эндокарда в одной из зон в систолу по сравнению с остальными участками – гипокинез, отсутствие утолщения эндокарда в систолу в одном из участков – акинез, парадоксальное движение сердечной мышцы в систолу – дискинез [17].

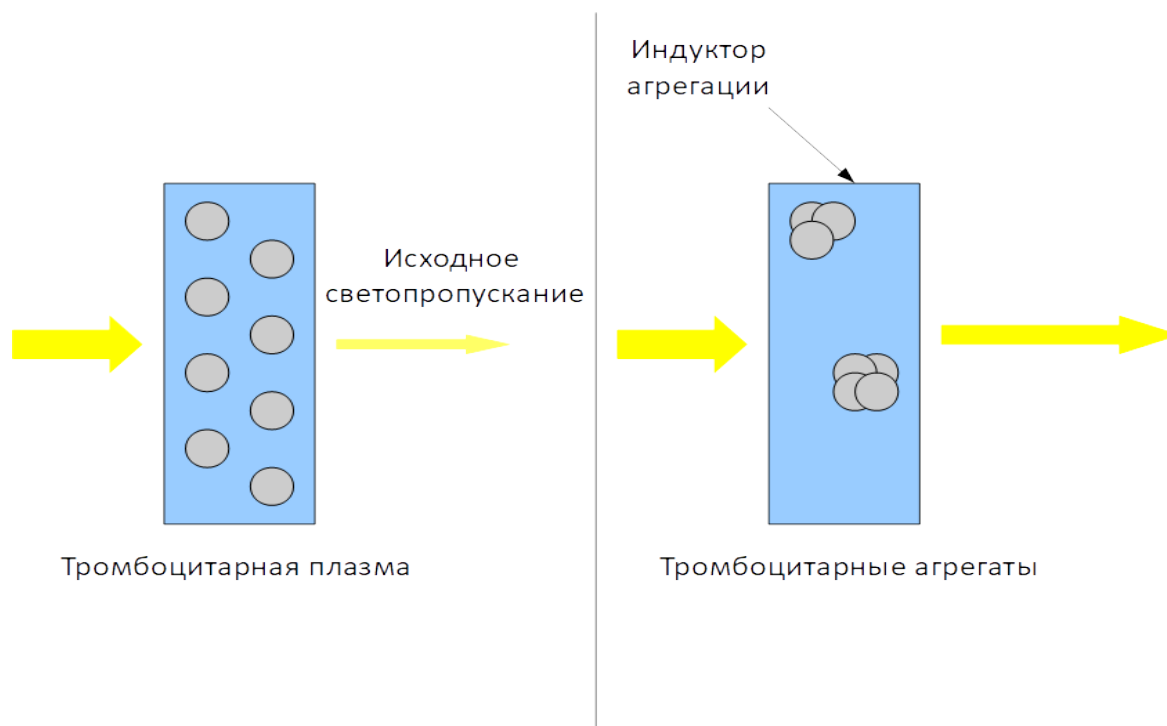
Коронарную ангиографию и стентирование проводили в рентгеноперационной на ангиографе Toshiba Infinix (Япония). Коронарную ангиографию выполняли по стандартной методике (трансрадиальным – 92% и трансфemorальным – 8% доступами). По методу шведского радиолога Sven Ivar Seldinger (1921-1998) под местной анестезией 2 мл лидокаина 2% или 10 мл новокаина 0,5% выполняли пункцию артерии. Через пункционную иглу 21G и 16G в просвет артерии вводили гибкий проводник покрытый политетрафторэтиленом (PTFE). Иглу удаляли. Затем по проводнику в просвет артерии устанавливали интродьюсеры 5F и 6F. Интродьюсеры промывали гепаринизированным физиологическим раствором. Через клапан в интродьюсере вводили проводник PTFE с J-кончиком и ангиографический катетер соответствующей формы и кривизны (JL 3.5, JL 4.0, AL 2.0, JR 4.0, TIG 3.5 и другие). После катетеризации устья коронарной артерии и удаления проводника из просвета ангиографического катетера, для визуализации коронарного русла выполняли введение до 50 мл рентгеноконтрастного вещества (йогексол-350, йопамидол-370, йодиксанол - 320) в стандартных проекциях (5-10° RAO, 30-45° LAO и 20-30° Cranial, 30-40° RAO и 20-30° Caudal, 5-30° RAO и 20-45° Cranial, 50-60° LAO и 10-20° Caudal) [7, 8].

Ангиометрию проводили с помощью интегрированной системы количественного автоматического анализа. Ангиографическая классификация сужений выполнена согласно рекомендациям ACC/AHA [153]. Анализ кровотока осуществляли в соответствии с классификацией исследовательской группы Тромболизис при Инфаркте Миокарда (TIMI) [144]. Методика определения симптом-связанной коронарной артерии, ответственной за субъективные и объективные проявления ишемии

миокарда заключалась в: определении объективных признаков ишемии; определении ишемизированных областей миокарда; определении артерии, кровоснабжающей данную область миокарда. В первую очередь выполняли стентирование симптом-связанной коронарной артерии.

Ангиографически успешным стентирование считали при наличии резидуального стеноза  $<20\%$ , а также при наличии кровотока степени TIMI 3 по стентированной артерии, отсутствии диссекции и дистальной эмболии. Неудовлетворительным ангиографическим результатом считался остаточный стеноз  $>20\%$ , кровоток TIMI 2 и менее, развитие диссекций коронарных артерий D – F типов (по классификации Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI)) и дистальная эмболия [63]. Клиническую оценку эффективности коронарного стентирования определяли на основании отсутствия боли за грудиной и серьезных клинических осложнений на госпитальном этапе – летальности, ОИМ, экстренного коронарного шунтирования, острого нарушения мозгового кровообращения.

*Агрегометрию* в исследовании проводили на оптическом анализаторе агрегации тромбоцитов БИОЛА (Россия). Прибор стандартно укомплектован кюветами, магнитными мешалками и сетевым кабелем. Исследование процесса агрегации тромбоцитов в плазме крови выполняли по методу Борна. Метод основан на непрерывном измерении светопропускания перемешиваемой, термостатируемой суспензии тромбоцитов, изменяющейся под действием 25 мкл агрегирующего агента (125 мкг арахидоновая кислота, 5 мкмоль АДФ). Температура кюветы 37 °С, длина волны прибора 540 нм. При усилении агрегации тромбоцитов происходило увеличение светопропускания через суспензию тромбоцитов (*рисунок 7*).



*Добавление индуктора агрегации (арахионовая кислота, АДФ) приводит к агрегации тромбоцитов и увеличению светопропускания*

### **Рисунок 7 – Метод оптической агрегометрии по Борну**

Недостаточную эффективность ДАТ выявляли при агрегации тромбоцитов более 50% с добавлением арахидоновой кислоты, а также АДФ. Однако также были выявлены случаи критически низкой (менее 10%) агрегации тромбоцитов. Выбор последующей АТ (замена лекарственного препарата, доза лекарственного препарата, продолжительность терапии) определяли консилиумом в составе врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, сердечно-сосудистых хирургов и врачей-кардиологов. У пациентов с отклонением целевых значений агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ проводили коррекцию лекарственных препаратов. При агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и/или АДФ >50% выполняли одно из следующих изменений доз лекарственных препаратов: АКС 150 мг + КЛО 150 мг, АСК 100 мг + КЛО 150 мг, АСК 150 мг + КЛО 75 мг, АСК 150 мг + ТИК 90 мг 2 раза. А при агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и/или АДФ <10% выполняли одно из следующих изменений доз лекарственных препаратов:



статистику. Для отклонения нулевой гипотезы определяли число степеней свободы  $(n-1)$ ,  $\chi^2$  Пирсона =  $\Sigma((o-e)^2/e)$ , затем используя таблицу с данными распределения  $\chi^2$  Пирсона, определяли уровень значимости  $p$ . Статистическую значимость определяли как  $p < 0,05$ .

Результаты мета-анализа были выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для каждого исследования. Общий эффект рассчитывали с использованием модели случайных эффектов. Неоднородность была оценена с использованием Q- и  $I^2$ -статистики. Анализ подгрупп и регрессионный мета-анализ проводили для определения источника гетерогенности. Объективность исследований была оценена с использованием метода линейной регрессии Эггера.

Статистические анализы были выполнены с использованием Review Manager 5.3, STATA 12.0 и PASW Statistics 18 (IBM SPSS Statistics).

## ГЛАВА 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1. Мета-анализ литературных источников

Результат мета-анализа показывает значительное снижение риска МАСЕ (ОШ - 0,58, ДИ 95%: 0,42-0,80,  $p=0,001$ ), ТС (ОШ - 0,60, ДИ 95%: 0,41-0,87,  $p=0,008$ ) и инфаркта миокарда (ОШ - 0,43, ДИ 95%: 0,21-0,88,  $p=0,02$ ) по сравнению с группой пациентов без персонализированной ДАТ. В то же время не было выявлено значимых различий по сердечно-сосудистой смертности (ОШ - 0,77, ДИ 95%: 0,51–1,16,  $p=0,21$ ), частоте кровотечений (ОШ - 0,96, ДИ 95%: 0,81–1,13,  $p=0,59$ ) и инсультов (ОШ - 0,81, ДИ 95%: 0,39–1,66,  $p=0,57$ ). Эффективность персонализированной ДАТ в снижении МАСЕ проявлялась в основном у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне стандартной терапии (ОШ - 0,46, ДИ 95%: 0,27–0,80,  $p=0,006$ ). Однако гетерогенность была существенной относительно МАСЕ ( $\chi^2=58,71$ ,  $p<0,00001$ ,  $I^2=81\%$ ) и инфаркта миокарда ( $\chi^2=35,57$ ,  $p<0,00001$ ,  $I^2=78\%$ ), для определения которой использовали регрессионный анализ и анализ подгрупп. Результаты показали, что польза персонализированной ДАТ не зависит линейно от времени наблюдения ( $p=0,068$ ), не было выявлено различий через 1, 6 и 12 месяцев ( $\chi^2=8,90$ ,  $p=0,01$ ,  $I^2=77,5\%$ ).

Хотя количество исследований в каждой подгруппе было небольшим, не было замечено очевидной гетерогенности (оптическая трансмиссионная агрегометрия (ОТА)):  $\chi^2=0,63$ ,  $p=0,43$ ,  $I^2=0\%$ ; многоэлектродная агрегометрия (МЭА):  $\chi^2=1,36$ ,  $p=0,51$ ,  $I^2=0\%$ ; VerifyNow:  $\chi^2=0,96$ ,  $p=0,62$ ,  $I^2=0\%$ ; вазодилататор стимулированный фосфопротеин (VASP):  $\chi^2=7,04$ ,  $p=0,03$ ,  $I^2=72\%$ ). Было обнаружено, что все методы могут принести очевидную пользу, кроме методов VerifyNow и VASP (таблица 5) [35, 178, 182, 188].

Таблица 5

## Анализ подгрупп

| Метод        | ОШ   | ДИ 95%    | р      |
|--------------|------|-----------|--------|
| ОТА          | 0,55 | 0,37-0,83 | 0,004  |
| МЭА          | 0,47 | 0,32-0,67 | 0,0001 |
| Генет. тест. | 0,29 | 0,14-0,64 | 0,002  |
| VerifyNow    | 1,08 | 0,98-1,19 | 0,12   |
| VASP         | 0,15 | 0,02-1,00 | 0,05   |

ОТА - оптическая трансмиссионная агрегометрия; МЭА - многоэлектродная агрегометрия; VerifyNow – экспресс-метод светопропускной агрегометрия; VASP - вазодилататор-стимулированный фосфопротеин

Анализ чувствительности выполняли методом Trim & Fill, и никаких значимых различий до и после его выполнения не было обнаружено, что подтверждает надежность полученных результатов (таблица 6).

Другой анализ чувствительности был выполнен путем исключения исследований на основе анализа подгрупп. Было показано, что VerifyNow является наименее точным методом, поэтому были обработаны все данные без исследований с использованием VerifyNow, и получены аналогичные результаты (таблица 7). В соответствии с воронкообразным графиком (рисунок 9) и регрессией Эггера (таблица 6) обнаружены и определены систематические ошибки данных публикаций.

Таблица 6

## Систематическая ошибка и анализ чувствительности

| Первичные конечные точки | Регрессия Эггера                |       | Метод Trim & Fill |                     |                     |
|--------------------------|---------------------------------|-------|-------------------|---------------------|---------------------|
|                          | Систематическая ошибка (ДИ 95%) | р     | Итерация          | ОШ (ДИ 95%)         |                     |
|                          |                                 |       |                   | До Trim & Fill      | После Trim & Fill   |
| МАСЕ                     | -2,726<br>(-3,657 до -1,796)    | 0,001 | 2                 | 0,58<br>(0,42-0,80) | 0,58<br>(0,42-0,80) |
| СССЗ                     | -1,741<br>(-2,472 до -1,010)    | 0,021 | 2                 | 0,77<br>(0,51-1,16) | 0,77<br>(0,51-1,16) |

|              |                              |       |   |                     |                     |
|--------------|------------------------------|-------|---|---------------------|---------------------|
| ИМ           | -1,649<br>(-3,090 до -0,207) | 0,02  | 2 | 0,43<br>(0,21-0,88) | 0,43<br>(0,21-0,88) |
| Инсульт      | -1,188<br>(-3,153 до 0,777)  | 0,57  | 2 | 0,81<br>(0,39-1,66) | 0,81<br>(0,39-1,66) |
| ТС           | -1,582<br>(-2,801 до -0,362) | 0,008 | 2 | 0,60<br>(0,41-0,87) | 0,60<br>(0,41-0,87) |
| Кровотечение | -0,246<br>(-1,155 до 0,663)  | 0,59  | 2 | 0,96<br>(0,81-1,13) | 0,96<br>(0,82-1,12) |

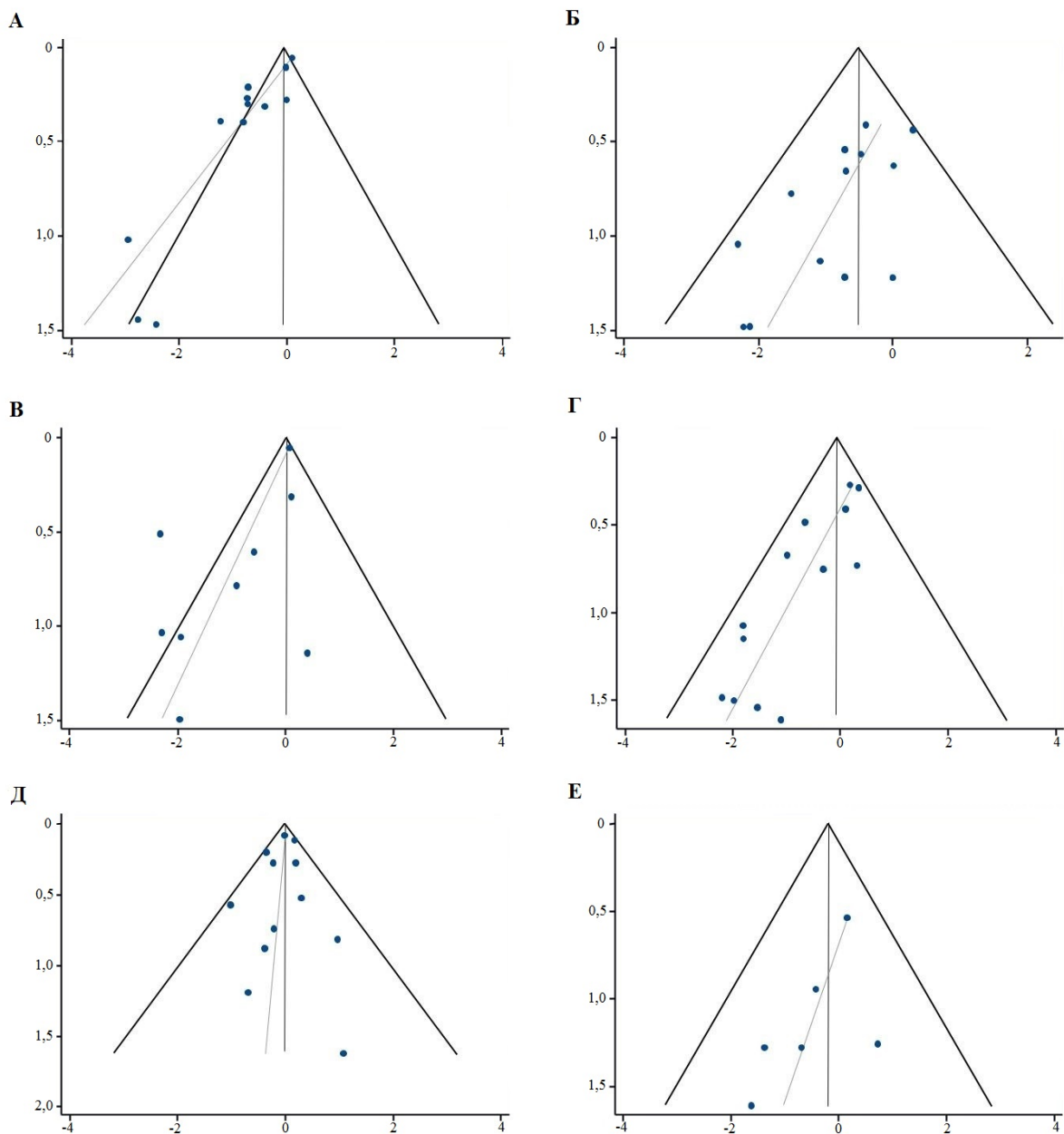
*МАСЕ — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; СССЗ — смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТС — тромбоз стента, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов*

**Таблица 7**

**Анализ чувствительности до и после исключения VerifyNow**

| Первичные конечные точки | До исключения |                     |       | После исключения |                     |         |
|--------------------------|---------------|---------------------|-------|------------------|---------------------|---------|
|                          | N             | ОШ<br>(ДИ 95%)      | p     | N                | ОШ<br>(ДИ 95%)      | p       |
| МАСЕ                     | 14            | 0,58<br>(0,42-0,80) | 0,001 | 10               | 0,44<br>(0,32-0,59) | 0,00001 |
| СССЗ                     | 14            | 0,77<br>(0,51-1,16) | 0,21  | 10               | 0,60<br>(0,34-1,06) | 0,08    |
| ИМ                       | 9             | 0,43<br>(0,21-0,88) | 0,02  | 7                | 0,25<br>(0,11-0,54) | 0,0005  |
| Инсульт                  | 6             | 0,81<br>(0,39-1,66) | 0,57  | 5                | 0,56<br>(0,20-1,57) | 0,27    |
| ТС                       | 14            | 0,60<br>(0,41-0,87) | 0,008 | 10               | 0,44<br>(0,27-0,70) | 0,0006  |
| Кровотечение             | 15            | 0,96<br>(0,81-1,13) | 0,59  | 11               | 0,89<br>(0,65-1,21) | 0,46    |

*МАСЕ — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; СССЗ — смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТС — тромбоз стента, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; N — количество исследований.*



**Рисунок 9 - Воронкообразный график выявления систематической ошибки. А. Подгруппа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ); Б. Подгруппа тромбоза стента (ТС); В. Подгруппа инфаркта миокарда (ИМ); Г. Подгруппа смерти от сердечно-сосудистого заболевания (СССЗ); Д. Подгруппа кровотечения; Е. Подгруппа инсульта**

Результаты мета-анализа также показали, что превентивный эффект персонализированной ДАТ по отношению к МАСЕ был значим в течение всех 12 месяцев наблюдения (1 месяц: ОШ - 0,06, ДИ 95%: 0,01–0,29,  $p=0,0006$ ; 6 месяцев: ОШ - 0,44, ДИ 95%: 0,14–1,42,  $p=0,17$ ; 12 месяцев: ОШ

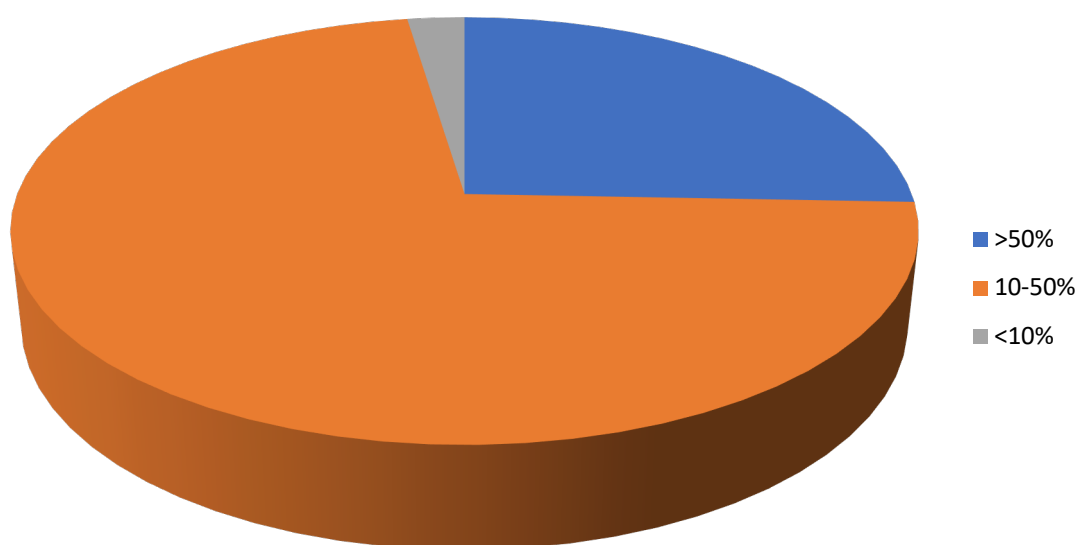
- 0,68, ДИ 95%: 0,50–0,93,  $p=0,01$ ; гетерогенность подгрупп:  $\chi^2=8,90$ ,  $p=0,01$ ).

Анализ подгрупп выявил эффективность персонализированной ДАТ с использованием всех методов измерения агрегации тромбоцитов, кроме VerifyNow ( $p=0,12$ ). При наличии других возможностей определения агрегации тромбоцитов метод VASP не рекомендуется в связи с пограничной достоверностью результатов ( $p=0,05$ ).

Проведенный мета-анализ литературных данных клинических исследований позволяет считать, что персонализированная ДАТ статистически значимо снижает риск развития МАСЕ (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ), ТС (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ) и ИМ (ОШ 0,25;  $p<0,001$ ) при стентировании коронарных артерий.

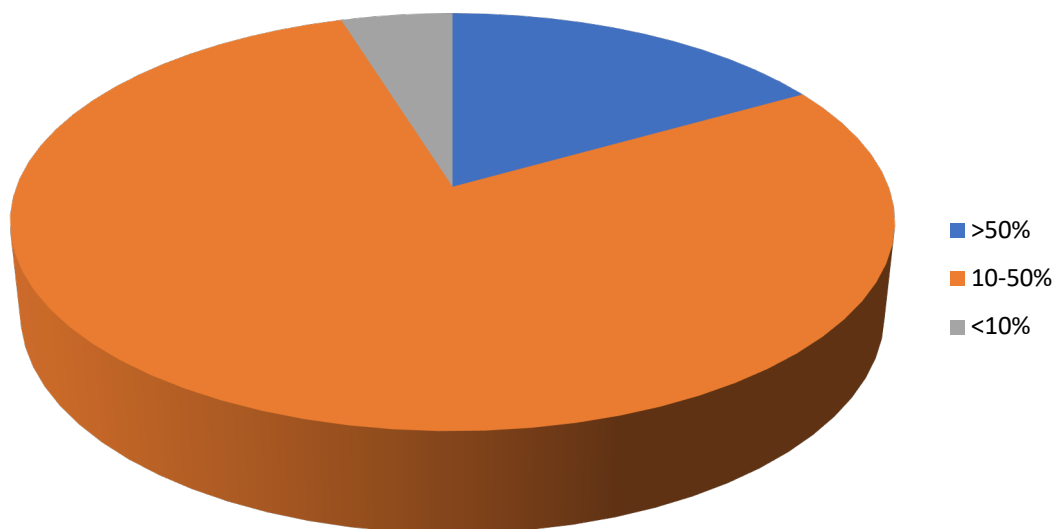
### **3.2. Анализ агрегации тромбоцитов при двойной антитромботической терапии**

У 32 (25,6%) пациентов агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой была  $>50\%$ , а у 3 (2,4%) пациентов  $<10\%$ . Результаты агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой во всей I группе представлены на *рисунке 10*.



**Рисунок 10 - Распределение пациентов во всей I группе по агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой после нагрузочных доз ДАТ**

У 21 (16,8%) пациента агрегация тромбоцитов с АДФ была >50%, а у 6 (4,8%) пациентов <10%. Результаты агрегации тромбоцитов с АДФ во всей I группе представлены на *рисунке 11*.



**Рисунок 11 - Распределение пациентов во всей I группе по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз ДАТ**

Из 66 пациентов принимавших АСК+КЛО, у 21 (31,8%) пациента агрегация тромбоцитов с АДФ была >50%, у 45 (68,2%) пациентов агрегация тромбоцитов с АДФ составила от 10 до 50%. Распределение данной подгруппы пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО представлено на *рисунке 12*.

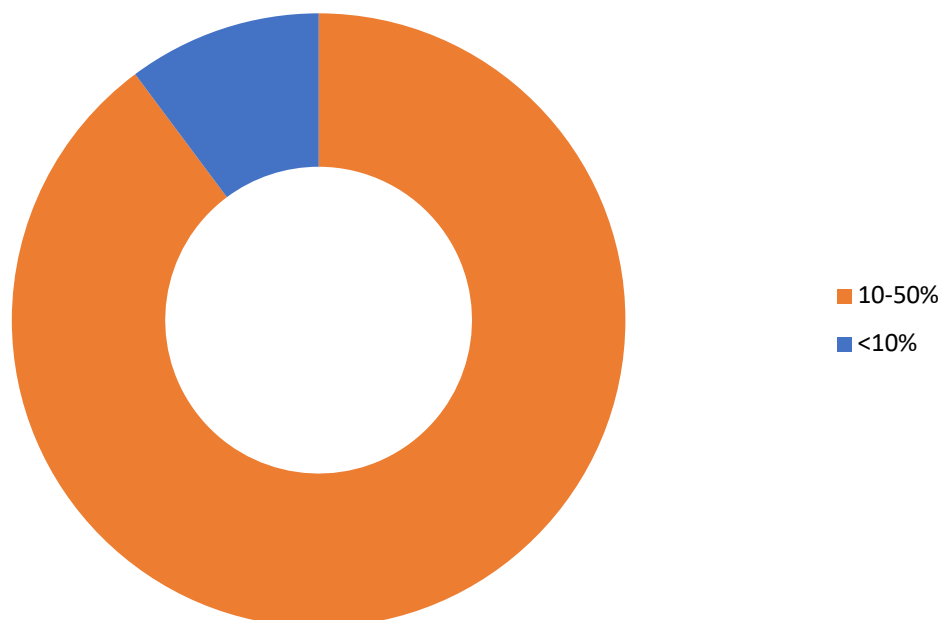
Из 59 пациентов принимавших АСК+ТИК, ни у кого агрегация тромбоцитов с АДФ не была >50%, у 53 (89,8%) пациентов агрегация тромбоцитов с АДФ была от 10 до 50%, а у 6 (10,2%) пациентов агрегация тромбоцитов с АДФ составила <10%. Распределение этой подгруппы пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+ТИК представлено на *рисунке 13*.

Все случаи неэффективного подавления агрегации тромбоцитов с АДФ были отмечены у пациентов принимающих клопидогрел. А все случаи

избыточного подавления агрегации тромбоцитов с АДФ зарегистрированы в пациентов принимающих тикагрелор.

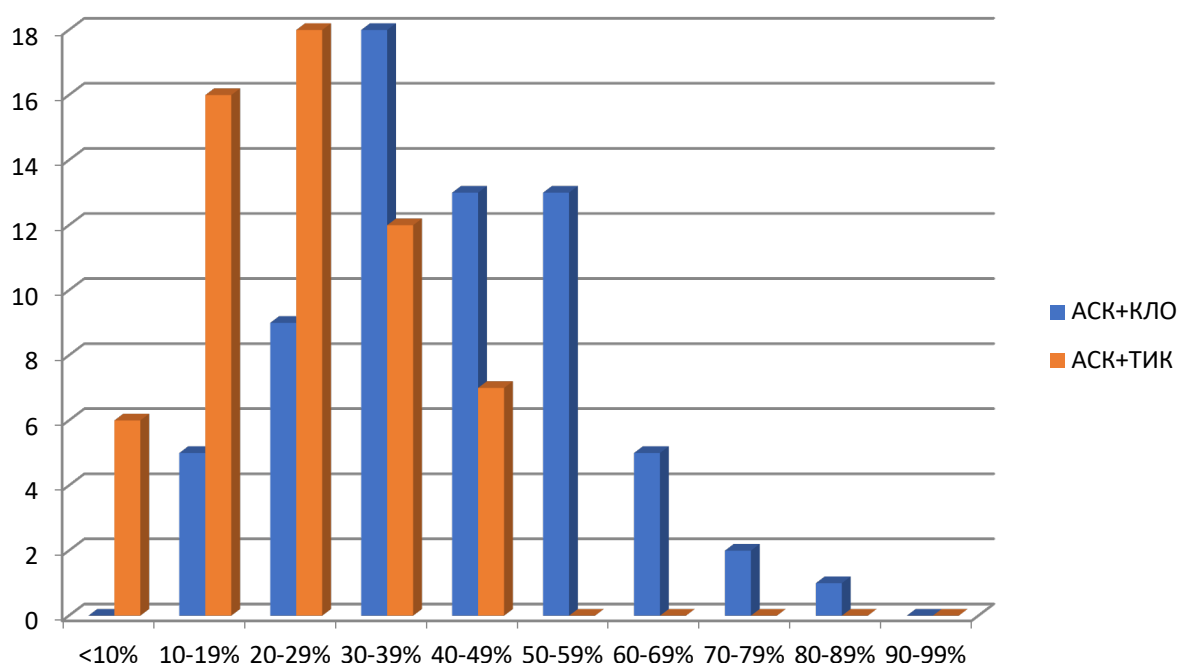


**Рисунок 12 - Распределение пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО**



**Рисунок 13 - Распределение пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+ТИК**

Агрегация тромбоцитов с АДФ была разделена на интервалы (<10%, 10-19%, 20-29%, 30-39%, 40-49%, 50-59%, 60-69%, 70-79%, 80-89%, 90-99%). Далее пациенты I группы были распределены по вышеуказанным интервалам на основании результатов агрегации тромбоцитов с АДФ. Большинство пациентов после нагрузочных доз АСК+КЛО имели значение агрегации тромбоцитов с АДФ 30-39%. В то время, как большинство пациентов после нагрузочных доз АСК+ТИК имели значение агрегации тромбоцитов с АДФ 20-29%. График нормального распределения пациентов I группы по интервалам агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО и АСК+ТИК представлен на *рисунке 14*.



**Рисунок 14 – Распределение пациентов I группы по интервалам агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО и АСК+ТИК**

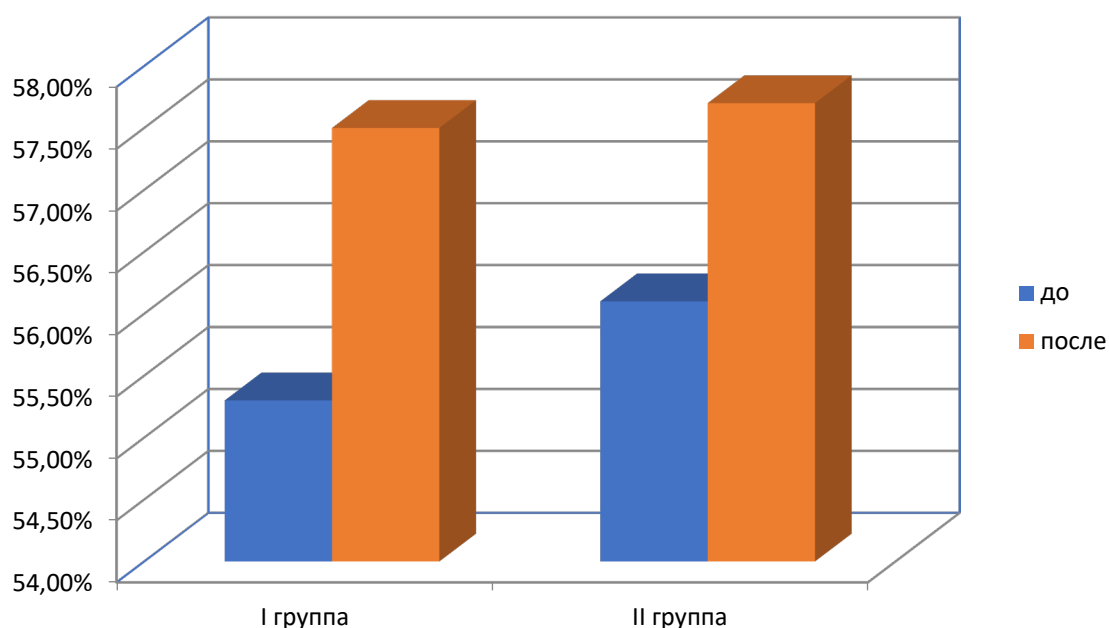
Затем у пациентов с отклонением целевых значений агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ проводили коррекцию состава и доз ДАТ, представленную выше в материалах и методах исследования на *рисунке 8*.

### 3.3. Сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов ЧКВ

Ранние результаты были получены в течение периода пребывания пациентов в стационаре после ЧКВ (4-14 дней).

В обеих группах ЧКВ прошло без осложнений. Интраоперационно не было ТС и дистальной эмболии. У всех пациентов получен кровоток TIMI 3. Выживаемость в обеих группах составила 100%. В раннем послеоперационном периоде у пациентов не было неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ТС, ИМ, инсульт, СССЗ).

Наблюдали увеличение сократительной способности миокарда ЛЖ после выполнения ЧКВ. В I группе ФВ увеличилась с 55,3% до 57,5%, а во II группе с 56,1% до 57,7%. Однако статистически значимых различий получено не было ( $p>0,05$ ) (рисунок 15).

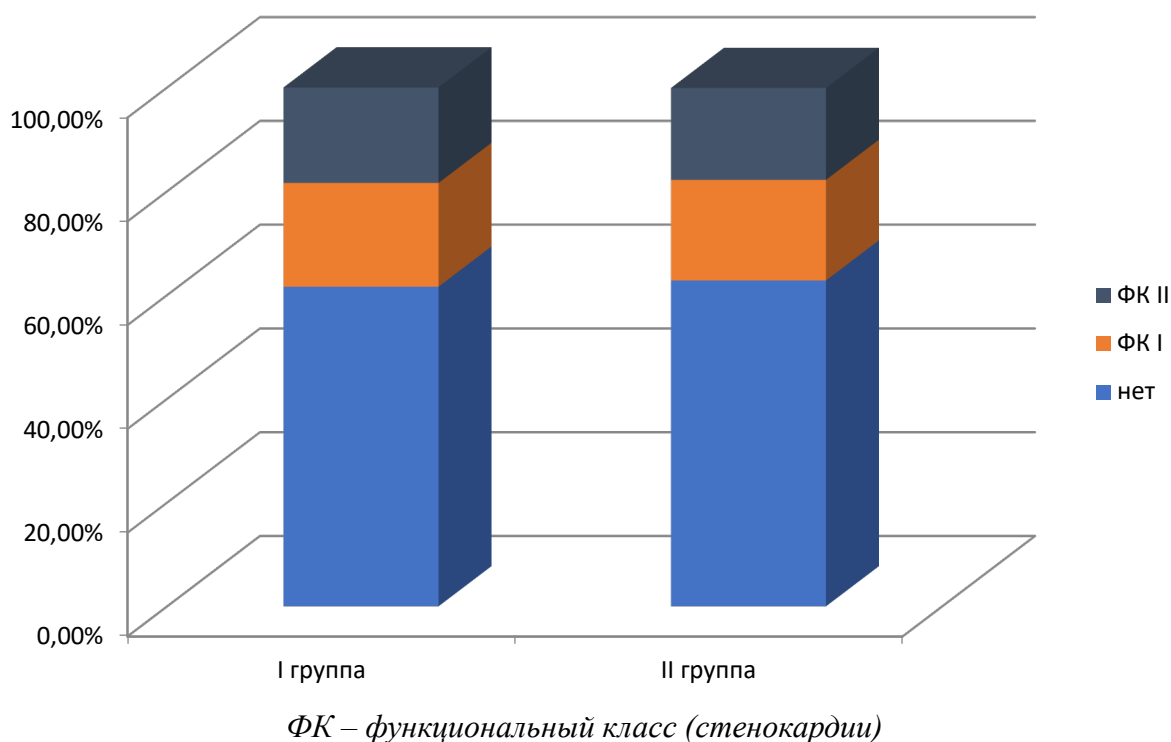


**Рисунок 15 – Динамика сократительной способности миокарда ЛЖ (ФВ по Симпсону) I и II группы до и после ЧКВ**

Во II группе в госпитальный период у 1 пациента произошел ТС, который осложнился развитием трансмурального ИМ нижней стенки ЛЖ с подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF (рисунок 21). Пациенту была

выполнена успешная механическая аспирация тромба и баллонная ангиопластика ПКА с восстановлением кровотока TIMI 3.

Регресс стенокардии после ЧКВ отметили в обеих группах представлен на *рисунке 16*. В I группе пациенты разделились следующим образом: отсутствие стенокардии – 77 человек (61,6%), ФК I – 25 человек (20%), ФК II – 23 человека (18,4%). А во II группе: отсутствие стенокардии – 71 (62,8%), ФК I – 22 (19,4%), ФК II – 20 человек (17,7%). Группы статистически значимо не различались друг от друга ( $p>0,05$ ).



**Рисунок 16 – Регресс стенокардии в I и II группах после ЧКВ**

Период наблюдения за пациентами обеих групп составил 24 месяца  $\pm$  14 дней. Отдаленные результаты ЧКВ представлены в *таблице 8* и на *рисунках 17 – 20*.

Отдаленные результаты были прослежены через 6, 12 и 24 месяца после ЧКВ.

Через 6 месяцев выживаемость в I группе составила 100%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 0,8%, тромбоз стента - 0,8%, инфаркт миокарда - 0,8%, а кровотечения составили 2,4%.

Выживаемость во II группе составила 99,12%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 2,52%, тромбоз стента – 2,52%, инфаркт миокарда - 1,68%, а кровотечения составили 7,56% (таблица 8).

Через 12 месяцев выживаемость в I группе составила 100%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 0,8%, тромбоз стента - 0,8%, инфаркт миокарда - 0,8%, а кровотечения составили 3,2%. Выживаемость во II группе составила 99,12%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 2,52%, тромбоз стента – 2,52%, инфаркт миокарда - 1,68%, а кровотечения составили 10,08% (таблица 8).

Через 24 месяцев выживаемость в I группе составила 100%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 0,8%, тромбоз стента - 0,8%, инфаркт миокарда - 0,8%, а кровотечения составили 4%. Выживаемость во II группе составила 99,12%. Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 3,54%, тромбоз стента – 3,54%, инфаркт миокарда – 2,65%, а кровотечения составили 11,5% (таблица 8).

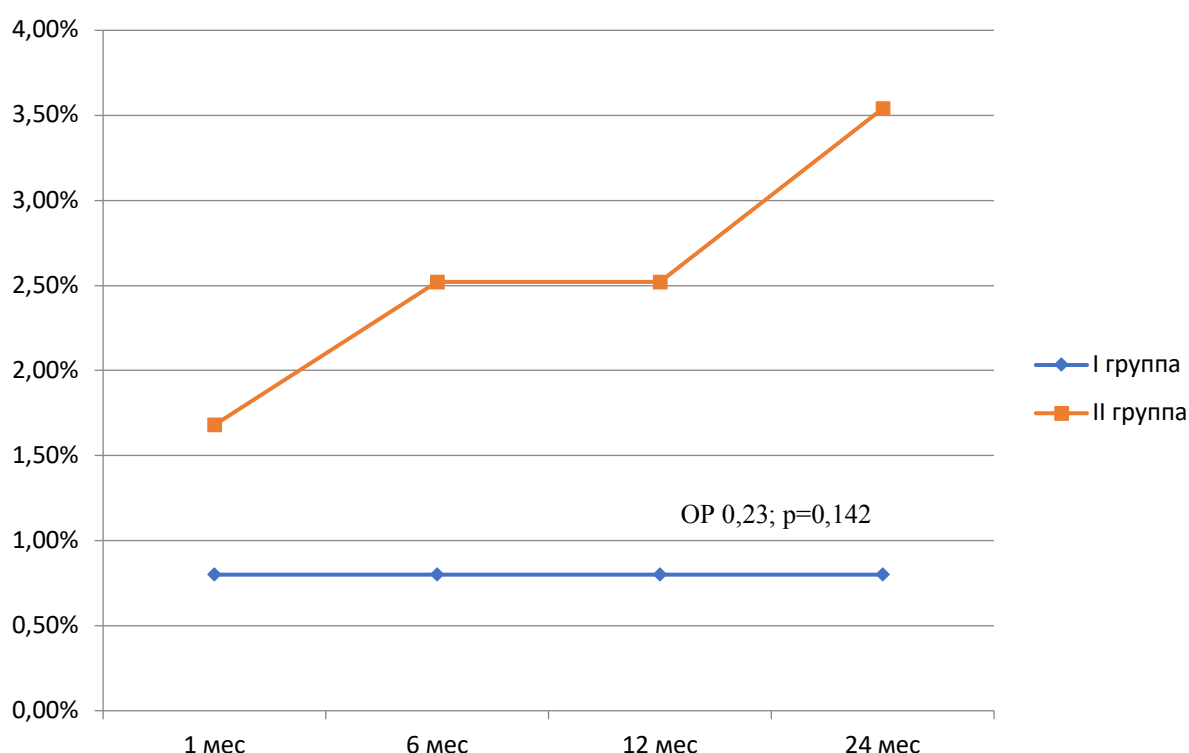
**Таблица 8**

**Отдаленные результаты ЧКВ**

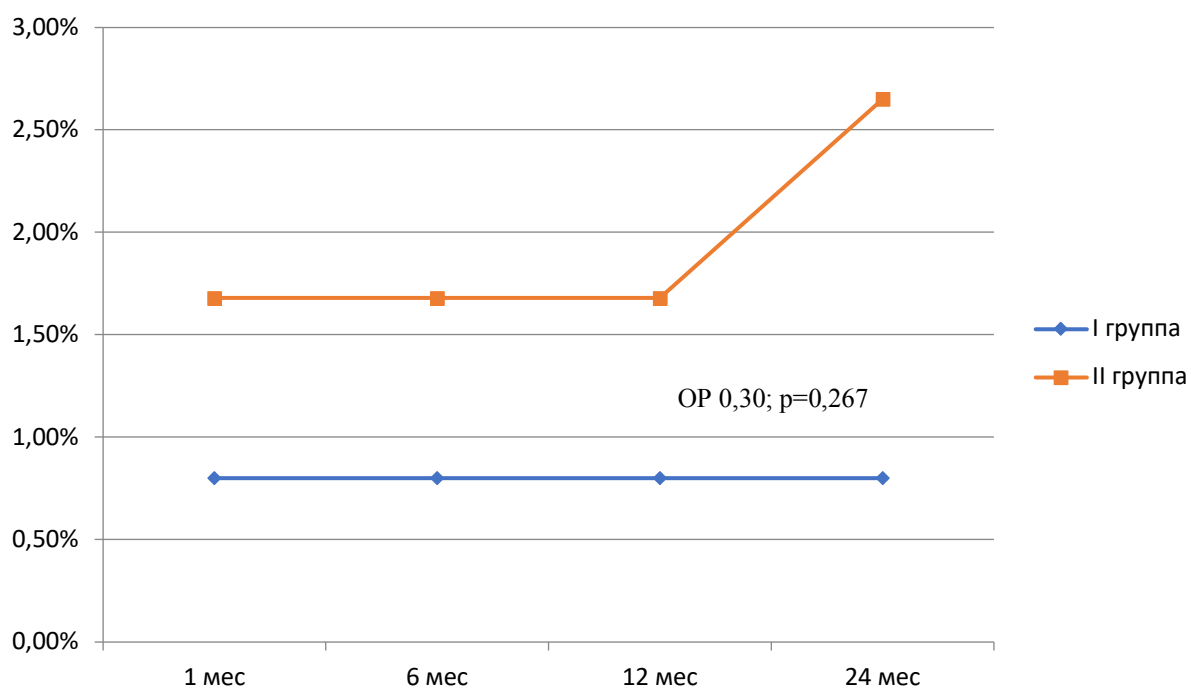
|              | 6 месяцев |          | 12 месяцев |            | 24 месяца |           | p     |
|--------------|-----------|----------|------------|------------|-----------|-----------|-------|
|              | I гр.     | II гр.   | I гр.      | II гр.     | I гр.     | II гр.    |       |
| МАСЕ         | 1(0,8%)   | 3(2,52%) | 1(0,8%)    | 3(2,52%)   | 1(0,8%)   | 4(3,54%)  | 0,142 |
| ИМ           | 1(0,8%)   | 2(1,68%) | 1(0,8%)    | 2(1,68%)   | 1(0,8%)   | 3(2,65%)  | 0,267 |
| Инсульт      | 0         | 0        | 0          | 0          | 0         | 0         | -     |
| ТС           | 1(0,8%)   | 3(2,52%) | 1(0,8%)    | 3(2,52%)   | 1(0,8%)   | 4(3,54%)  | 0,142 |
| СССЗ         | 0         | 1(0,88%) | 0          | 1(0,88%)   | 0         | 1(0,88%)  | -     |
| Кровотечение | 3(2,4%)   | 9(7,56%) | 4(3,2%)    | 11(10,08%) | 5(4%)     | 13(11,5%) | 0,029 |

*МАСЕ – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ - инфаркт миокарда; ТС – тромбоз стента; СССРЗ - смерть от сердечно-сосудистого заболевания*

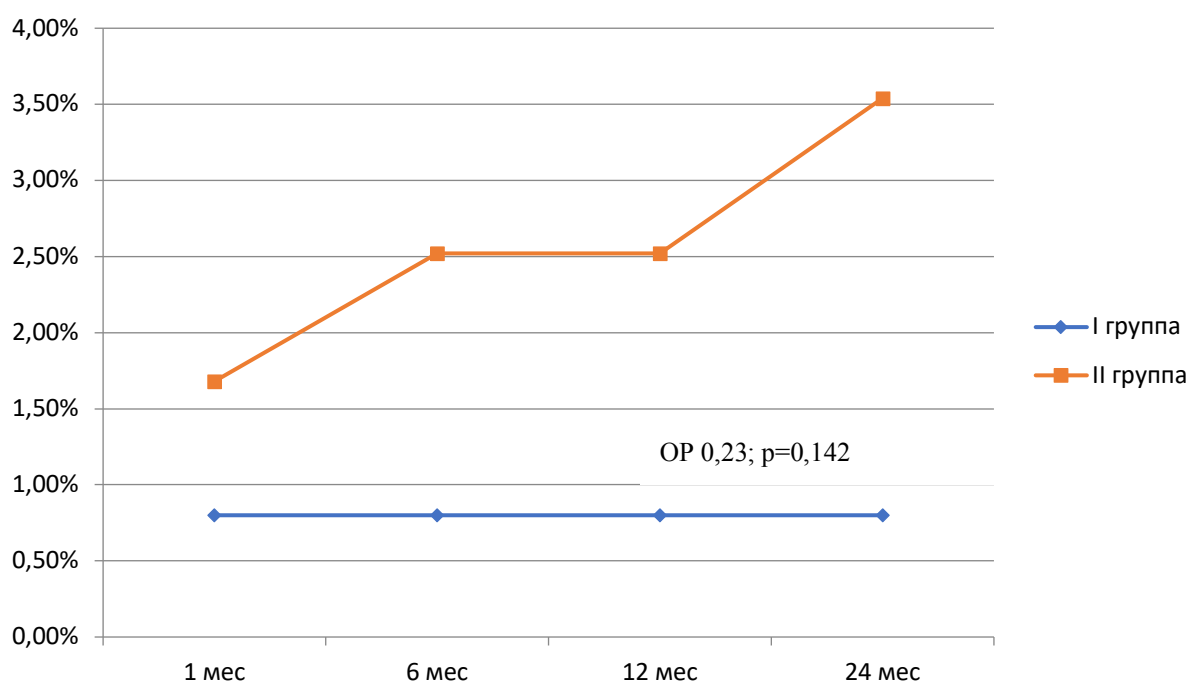
В связи с небольшим количеством случаев основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (рисунок 16), инфаркта миокарда (рисунок 17), тромбоза стентов (рисунок 18) и смертности, статистически значимых различий обнаружено не было ( $p=0,142$ ,  $p=0,267$ ). Однако заметна тенденция большего количества вышеперечисленных осложнений в группе II, которая при больших когортах пациентов приведет к статистически значимой разнице результатов. Группы статистически значимо различались по частоте кровотечений (ОР 0,35;  $p=0,029$ ).



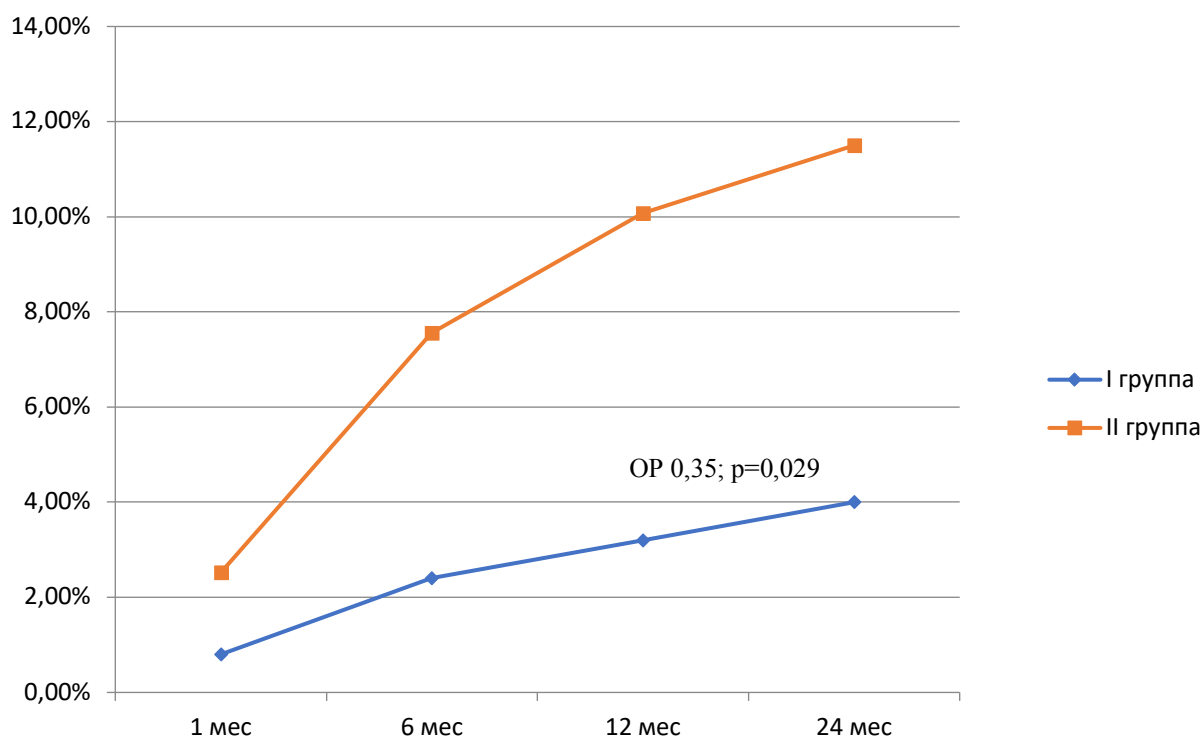
**Рисунок 16 – Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в отдаленном периоде**



**Рисунок 17 – Инфаркт миокарда в отдаленном периоде**



**Рисунок 18 – Тромбоз стента в отдаленном периоде**



**Рисунок 19 – Кровотечения в отдаленном периоде**

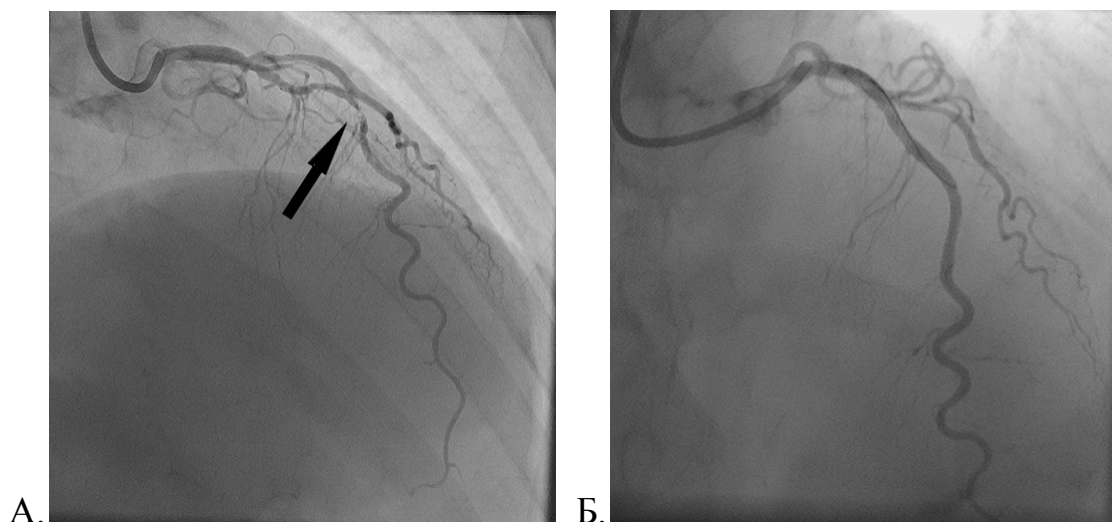
Таким образом, эффективность предложенного алгоритма персонализированной ДАТ при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией составила: основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и тромбоз стентов (ОР 0,23;  $p=0,142$ ); инфаркт миокарда (ОР 0,30;  $p=0,267$ ); кровотечения (ОР 0,35;  $p=0,029$ ).

### 3.4. Клинические примеры

Клинический пример успешного стентирования и алгоритм персонализированной ДАТ представлен на примере пациента с резистентностью к клопидогрелу.

Мужчина 62 лет был госпитализирован после появления жалоб на давящую боль за грудиной в покое в течение 10 минут. Боль купировали приемом 800 мкг нитроглицерина. При осмотре грудная клетка правильной формы, без повреждений. Одышки и отеков нет. АД 150/90 мм.рт.ст., ЧСС

84 в мин, T 36,7°C, SpO<sub>2</sub> 98% При аускультации дыхание везикулярное, проводится во все отделы легких, патологии клапанов сердца не выявлено. На ЭКГ регистрировалась: инверсия зубца T в передних грудных отведениях, высокий зубец R, сегмент ST на изолинии, патологического зубца Q нет. На РОГК признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. Пациенту была назначена ОМТ из АСК 300 мг, клопидогрел 300 мг, атенолол 50 мг, аторвастатин 40 мг. По лабораторным данным основные показатели в пределах референтных интервалов. Через 1 час после приема ДАТ пациенту была выполнена КАГ трансрадиальным доступом, на которой был выявлен критический стеноз среднего сегмента ПНА (*рисунок 20*). Далее внутривенно введено 5000 МЕ НФГ и через установленный интродьюсер была выполнена баллонная ангиопластика и стентирование среднего сегмента ПНА стентом 3x23 мм Xience Prime (Abbott Vascular, США) (*рисунок 20*). Внутривенно на инфузомате начато введение НФГ 14 МЕ/кг/ч с целевым значением увеличения АЧТВ до 2 норм. Агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой составила 34%, а с АДФ 71%. Тропонин I <0,5 нг/мл через 4 часа после начала боли и на повторном тесте через 3 часа. При трансторакальном ЭхоКГ небольшая зона гипокинеза передней стенки миокарда ЛЖ. На следующие сутки пациент продолжал получать НФГ 14 МЕ/кг/ч под контролем АЧТВ, а также АСК 100 мг, клопидогрел в увеличенной дозе 150 мг, атенолол 50 мг, аторвастатин 40 мг. Через 1 час агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой - 33%, агрегация тромбоцитов с АДФ 30%. Пациента выписали в удовлетворительном состоянии с высокой толерантностью к физической нагрузке. Даны рекомендации по образу жизни и лекарственной терапии.



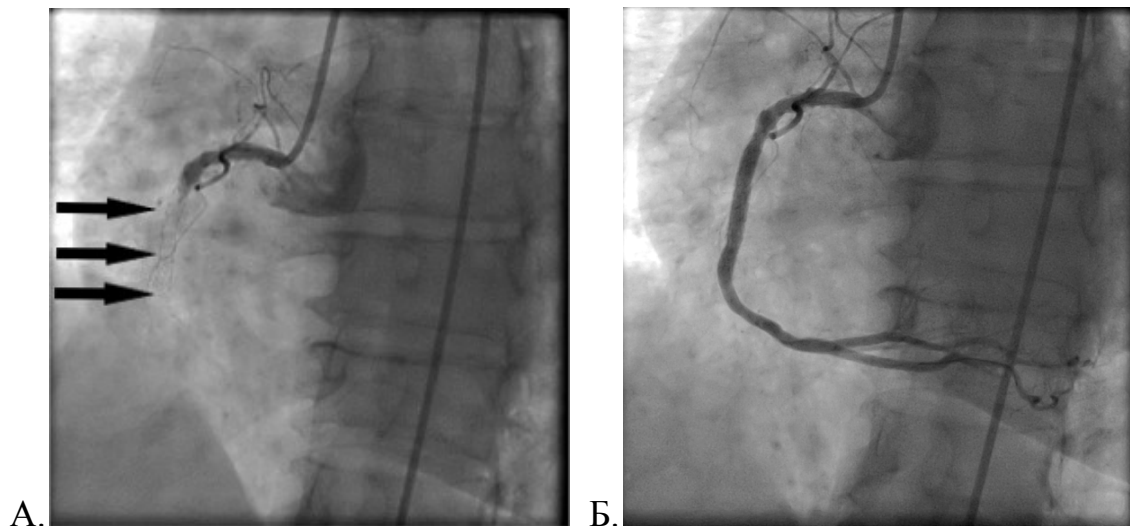
**Рисунок 20 – Коронарная ангиограмма критического стеноза в среднем сегменте передней нисходящей артерии (А). Результат после стентирования (Б).**

Далее следует описание ТС в исследуемых группах.

Во II группе ТС произошел в госпитальный период у 1 пациента, еще у 3-х – в отдаленном периоде наблюдения. Случаи произошли на 7-й, 11-й, 92-й дни и 18-й месяц после стентирования.

Первый пациент 49 лет с ТС жаловался на сильную давящую боль за грудиной. По данным ЭКГ: подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF. АД 140/90 мм.рт.ст., ЧСС 84 уд. в мин., ЧДД 18 в мин, T 36,6°C. Пациент принимал: АСК 75 мг внутрь, тикагрелор 90 мг 2 раза внутрь, розувастатин 10 мг внутрь, периндоприл 4 мг внутрь. Дополнительно даны: АСК 300 мг внутрь, тикагрелор 180 мг внутрь, НФГ 10.000 МЕ внутривенно, нитроглицерин 400 мкг внутрь, кислород 2 л/мин через носовой катетер. По лабораторным данным: через 4 часа тропонин I = 1,2 нг/мл (положительный). Была выполнена экстренная коронарная ангиография, на которой был подтвержден ТС правой коронарной артерии (ПКА) в виде окклюзии просвета артерии с кровотоком TIMI 0, и выполнена реканализация с механической аспирацией тромба и баллонной ангиопластикой симптом-зависимой коронарной артерии с получением

кровотока ТІМІ 3 (рисунок 21). Боль за грудиной прекратилась. Пациента выписали в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации по образу жизни и лекарственной терапии.



**Рисунок 21 – Коронарная ангиограмма тромбоза стента в среднем сегменте правой коронарной артерии (А). Результат после реканализации и баллонной ангиопластики (Б).**

У второй пациентки 68 лет ТС проявился клинической картиной ОИМ передней стенки миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>4</sub>. АД 90/60 мм.рт.ст., ЧСС 72 уд. в мин., ЧДД 20 в мин, Т 36,5°С. Пациентка принимала: АСК 100 мг внутрь, клопидогрел 75 мг внутрь, аторвастатин 20 мг внутрь, бисопролол 5 мг внутрь. Бригадой скорой медицинской помощи пациентке дополнительно были даны: АСК 300 мг внутрь, клопидогрел 600 мг внутрь, НФГ 10.000 МЕ внутривенно, нитроглицерин 400 мкг внутрь, морфин 5 мг внутривенно, кислород 4 л/мин через носовой катетер. Несмотря на терапию во время транспортировки у пациентки развился кардиогенный шок (КШ), вследствие которого пациентка умерла в приемном отделении. При аутопсии был подтвержден ТС в передней нисходящей артерии (ПНА), трансмуральный инфаркт миокарда передней стенки миокарда левого желудочка и отек легких.

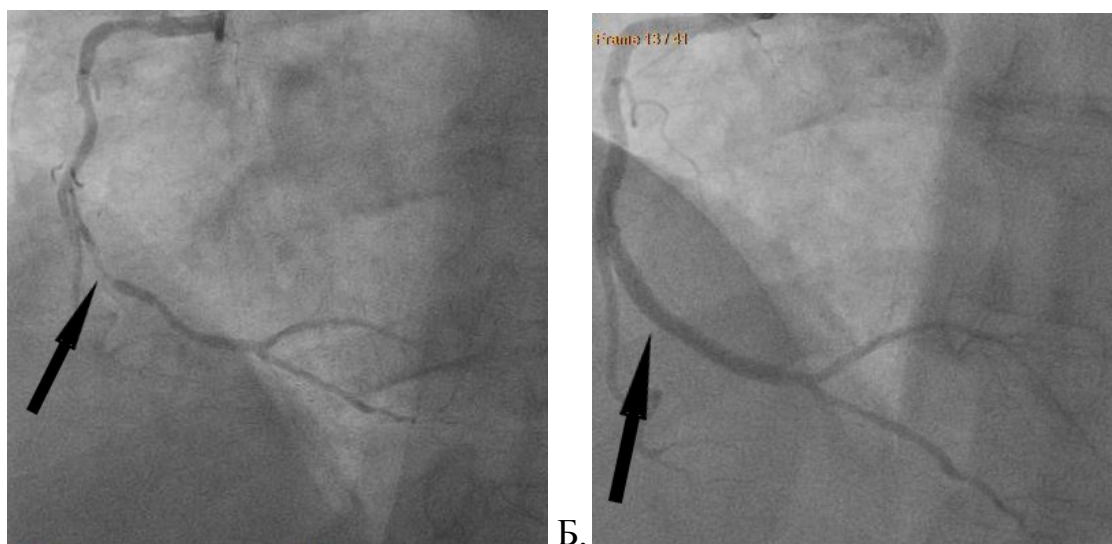
Третий пациент 81 года с ТС жаловался на прогрессирующую давящую боль за грудиной. По данным ЭКГ: инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF. АД 165/100 мм.рт.ст., ЧСС 90 уд. в мин., ЧДД 17 в мин, Т 36,6°C. За 1 неделю до развития клинической картины ОКС, пациент прекратил прием назначенной лекарственной терапии. Бригадой скорой медицинской помощи пациенту даны: АСК 300 мг внутрь, клопидогрел 300 мг внутрь, НФГ 5.000 МЕ внутривенно, нитроглицерин 400 мкг внутрь, кислород 2 л/мин через носовой катетер. Боль регрессировала. По лабораторным данным: через 8 часов тропонин I = 0,004 нг/мл (отрицательный). Была выполнена коронарная ангиография, на которой был подтвержден ТС ранее стентированной огибающей артерии (ОА) в виде развития критического стеноза просвета артерии с кровотоком ТИМІ 1-2, и выполнена баллонная ангиопластика симптом-зависимой коронарной артерии с получением кровотока ТИМІ 3. Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Пациенту и его родственникам даны настоятельные рекомендации по соблюдению режима приема лекарственных препаратов.

У четвертой пациентки 71 года ТС проявился клинической картиной ОИМ нижней стенки миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST в отведениях II, III, aVF. АД 145/90 мм.рт.ст., ЧСС 104 уд. в мин., ЧДД 18 в мин, Т 36,6°C. Пациентка принимала: АСК 100 мг внутрь, клопидогрел 75 мг внутрь, розувастатин 10 мг внутрь. Бригадой скорой медицинской помощи пациентке дополнительно были даны: АСК 300 мг внутрь, тикагрелор 180 мг, НФГ10.000 МЕ внутривенно, нитроглицерин 400 мкг внутрь, морфин 5 мг внутривенно, кислород. По лабораторным данным: через 5 часов тропонин I = 4,2 нг/мл (положительный). Была выполнена экстренная коронарная ангиография, на которой был подтвержден ТС ОА в виде окклюзии просвета артерии (кровоток ТИМІ 0), и выполнена баллонная ангиопластика симптом-зависимой коронарной артерии с получением кровотока ТИМІ 3. Боль за грудиной прекратилась. Пациентка выписалась в удовлетворительном состоянии. Даны рекомендации по образу жизни и

лекарственной терапии.

В I группе произошел всего один случай ТС на фоне отмены лекарственных препаратов. Он случился на 12-й день после стентирования.

Пациент 59 лет жаловался на прогрессирующую одышку и давящую боль за грудиной. По данным ЭКГ: инверсия зубца Т в отведениях II, III, aVF. АД 150/100 мм.рт.ст., ЧСС 66 уд. в мин., ЧДД 16 в мин, Т 36,6°C. За 5 дней до развития клинической картины ОКС, пациент прекратил прием назначенной лекарственной терапии. Пациент самостоятельно обратился за медицинской помощью. После сбора анамнеза и осмотра, пациенту были даны: АСК 500 мг внутрь, тикагрелор 180 мг внутрь, НФГ 5.000 МЕ внутривенно, нитроглицерин 400 мкг внутрь, кислород. По лабораторным данным тропонин I = 0,8 нг/мл (положительный). Выполнена коронарная ангиография, на которой был подтвержден ТС ранее стентированной правой коронарной артерии (ПКА) выявлена субокклюзия просвета артерии с ангиографическими признаками реканализации, кровотоком ТИМІ 1-2, и выполнена баллонная ангиопластика и стентирование симптом-зависимой коронарной артерии с получением кровотока ТИМІ 3 (*рисунок 22*). Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Пациенту и его родственникам даны настоятельные рекомендации по соблюдению режима приема лекарственных препаратов.



**Рисунок 22 – Коронарная ангиограмма тромбоза стента в среднем сегменте правой коронарной артерии (А). Результат после баллонной ангиопластики и стентирования (Б).**

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе проведен литературный обзор наиболее важных статей, посвященных истории развития, особенностям ДАТ и преимуществам персонализированной ДАТ. Известно, что ДАТ (АСК + ингибитор P2Y12) является «золотым стандартом» в профилактике тромботических осложнений при стентировании коронарных артерий. Однако не у всех она эффективно подавляет агрегацию тромбоцитов. Наличие ишемических и геморрагических осложнений после стентирования коронарных артерий показывает нерешенность вопроса оптимальной антитромботической терапии. Было предложено много методов контроля агрегации тромбоцитов. Все предложенные методы, кроме VarifyNow, хорошо себя зарекомендовали, что было доказано научными исследованиями. Однако также существуют противоречивые данные других исследований.

Таким образом, было необходимо выполнить полный мета-анализ литературных источников, разработать алгоритм персонализированной ДАТ и выполнить клиническое исследование.

Были отобраны все опубликованные РКИ в которых участвовали пациенты с ИБС, получавшие персонализированную ДАТ не менее 1 месяца после стентирования коронарных артерий в соответствии с оценкой агрегации тромбоцитов и генетическим анализом (*рисунок 4, таблица 2*). В качестве контроля использовали группы пациентов с ДАТ без оценки агрегации тромбоцитов и генетического анализа. Результаты мета-анализа были выражены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и статистической значимостью результата (p). Общий эффект рассчитывали с использованием модели случайных эффектов. Неоднородность была оценена с использованием Q- и I<sup>2</sup>-статистики. Анализ подгрупп и регрессионный мета-анализ проводились для определения источника гетерогенности. Объективность исследований была оценена с использованием метода линейной регрессии Эггера. Результаты мета-

анализа показали, что персонализированная ДАТ снижает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,44;  $p < 0,001$ ), инфаркта миокарда (ОШ 0,25;  $p < 0,001$ ), тромбоза стентов (ОШ 0,44;  $p < 0,001$ ) и кровотечения (ОШ 0,89;  $p = 0,46$ ) при стентировании коронарных артерий.

Для проверки результатов мета-анализа в реальной клинической практике, было проведено клиническое рандомизированное проспективное исследование эффективности персонализированной ДАТ при стентировании коронарных артерий у больных ИС. В исследовании приняло участие 262 пациента. На протяжении 24 месяцев прослежено 238 пациентов. Пациенты принимали ДАТ в течение 12 месяцев, затем монотерапия АСК постоянно. Результаты исследования также показали значимость персонализированной ДАТ в уменьшении количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при стентировании коронарных артерий у больных ИС. В группе из 113 пациентов без контроля агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой, АДФ и коррекции ДАТ, в течение всего периода наблюдения (24 месяца) было выявлено: неблагоприятные сердечно-сосудистые события 3,54%; инфаркт миокарда 2,65%; инсульт 0%; тромбоз стентов 3,54%; кровотечения 11,50%; смертность от сердечно-сосудистого заболевания 0,88%. Случаи ТС произошли на 7-й, 11-й, 92-й дни и 18-й месяц после стентирования. В группе из 125 пациентов с персонализированной ДАТ, в течение всего периода наблюдения (24 месяца) было выявлено: неблагоприятные сердечно-сосудистые события 0,8%, тромбоз стента 0,8%, инфаркт миокарда 0,8%, а кровотечения 4%. Случай ТС произошел на 12-й день после стентирования из-за прекращения пациентом приема лекарственных препаратов. Таким образом, результаты исследования также показали значительное уменьшение риска: неблагоприятные сердечно-сосудистые события (ОР 0,23;  $p = 0,142$ ); инфаркт миокарда (ОР 0,30;  $p = 0,267$ ); тромбоз стентов (ОР 0,23;  $p = 0,142$ ); кровотечения (ОР 0,35;  $p = 0,029$ ).

В отличие от мета-анализа, для описания результатов проспективного клинического исследования использовался ОР, так как ОШ применяется для сравнения ретроспективных событий. Однако справедливо сравнение обеих величин между собой. Основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события в мета-анализе составили (ОШ 0,44;  $p < 0,001$ ), а в клиническом исследовании (ОР 0,23;  $p = 0,142$ ). Инфаркт миокарда в мета-анализе (ОШ 0,25;  $p < 0,001$ ), в клиническом исследовании (ОР 0,30;  $p = 0,267$ ). Тромбоз стентов в мета-анализе (ОШ 0,44;  $p < 0,001$ ), в клиническом исследовании (ОР 0,23;  $p = 0,142$ ). Прослеживается общая тенденция эффективности персонализированной ДАТ.

В клиническом исследовании учитывались все кровотечения (в том числе и легкие). Решение о включении легких кровотечений принималось на основании распространенности и важности данного осложнения. Так как из-за легких кровотечений некоторые пациенты переставали принимать ДАТ, что значительно увеличивало риск развития тромботических осложнений. Вероятно, что кроме количества пациентов, регистрация легких кровотечений также повлияла на различие в результатах мета-анализа (ОШ 0,89;  $p = 0,46$ ) и клинического исследования (ОР 0,35;  $p = 0,029$ ).

Следует подчеркнуть, что 40% случаев ТС произошли на фоне отмены ДАТ. Поэтому для профилактики тромботических осложнений необходимо не только корректировать ДАТ, но и ежедневно контролировать её приём.

Разработанный и проверенный в клиническом исследовании алгоритм применения персонализированной ДАТ (*рисунок 8*) позволяет статистически значимо уменьшить кровотечения после стентирования коронарных артерий у больных НС.

## ВЫВОДЫ

- 1) Мета-анализ клинических исследований показал, что применение персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий в течение 1 года после вмешательства приводит к снижению частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,44;  $p=0,00001$ ), тромбоза стентов (ОШ 0,44;  $p=0,0006$ ) и инфаркта миокарда (ОШ 0,25;  $p=0,0005$ );
- 2) При применении стандартной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и тромбоза стентов в течение 2-х лет составила 3,54%, инфарктов миокарда - 2,65%, инсультов - 0%, кровотечений - 11,50%, умерло от сердечно-сосудистых заболеваний 0,88% пациентов;
- 3) Применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией в течение 2 лет после вмешательства приводит к снижению частоты кровотечений (ОР 0,35;  $p=0,029$ ), при этом значимых различий по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбоза стентов (ОР 0,23;  $p=0,142$ ) и инфаркта миокарда (ОР 0,30;  $p=0,267$ ) не выявлено;
- 4) Предложенный алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии у больных нестабильной стенокардией должен включать в себя определение агрегации тромбоцитов методом световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ в ближайшие часы после стентирования коронарных артерий, коррекцию терапии при отклонении от оптимальных значений (10 – 50%) агрегации тромбоцитов с обязательным повторным лабораторным контролем.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с диагнозом нестабильная стенокардия, принимающие двойную антитромботическую терапию, должны строго следовать рекомендациям лечащего врача и самостоятельно не отменять лекарственные препараты.
2. Контроль агрегации тромбоцитов при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией необходимо проводить в ближайшие часы после назначения нагрузочных доз антитромботических препаратов методами световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ.
3. При выявлении агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой 10 - 50%, рекомендована стандартная поддерживающая доза ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой >50%, показано увеличение поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты до 150 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой <10%, необходимо уменьшение поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты до 75 мг в сутки.
4. При выявлении агрегации тромбоцитов с АДФ 10 - 50%, рекомендована стандартная поддерживающая доза тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки, либо клопидогрелом 75 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с АДФ >50%, показано увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг в сутки, либо его замена на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. При агрегации тромбоцитов с АДФ <10%, рекомендовано уменьшение поддерживающей дозы тикагрелора до 60 мг 2 раза в сутки, либо его замена на клопидогрел 75 мг в сутки.
5. Применение персонализированной двойной антитромботической терапии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий может быть рекомендовано всем пациентам с нестабильной стенокардией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абугов С.А., Поляков Р.С., Саакян Ю.М., Пурецкий М.В. Рутинное мониторирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов снижает риск развития подострого тромбоза стентов. Тезисы Третьего Российского съезда интервенционных кардиоангиологов. 2008: 11.
2. Алекян Б.Г., Абросимов А.В., Гительзон Д.Г. Тромбоз коронарных стентов с антипрофилеративным покрытием в отдаленном периоде. *Bulletin of the International Scientific Surgical Association*. 2010; 5(2-3): 18-20.
3. Алекян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2013; 1: 5-9.
4. Алекян Б.Г., Абугов С.А., Андреев Д.А., Бурячковская Л.И., Вавилова Т.В. и соавт. Роль тестирования функциональной активности тромбоцитов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих антитромбоцитарную терапию. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10(6): 679-687.
5. Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А., Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Кардиология*. 2008; 6: 35-38.
6. Барбараш О.Л., Кашталапов В.В. Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии. Факты и предположения. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 2(130): 75-83.

7. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Руководство по рентгенэндоваскулярной хирургии заболеваний сердца и сосудов. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2008. 650 с.
8. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. 148 с.
9. Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумароков А.В., Попов Е.Г. Проблема оценки эффективности дезагрегантной терапии в клинической практике. Терапевтический архив. 2009; 5: 41-47.
10. Воробьев А.И. Руководство по гематологии, 3-е издание, в 3-х томах, 2005 г.
11. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Ларин А.Г. Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(4): 531-553.
12. Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А., Веретник Г.И., Васильев А.Э., Гительзон Е.А. и соавт. Эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий: мета-анализ. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8(4): 26-36.
13. Гринштейн Ю.И., Косинова А.А., Гринштейн И.Ю. Контроль антитромбоцитарной активности: кризис доверия или поиск новых решений? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(6):

682-689.

14. Комаров А.Л., Панченко Е.П. Тестирование функции тромбоцитов для оценки риска тромбозов и кровотечений у больных ИБС, получающих антиагреганты. Российский кардиологический журнал. 2015; 3(119): 25-34.
15. Мартынов А.И., Акатова Е.В., Урлаева И.В., Николин О.П. Истинная резистентность и псевдорезистентность к аспирину. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(3): 301-305.
16. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11(1): 85-91.
17. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство / Э. Райдинг; пер. с англ., 3-е изд. – М.: МЕДпресс-Информ, 2013. -280с.
18. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(1): 23-30.
19. Фролова Н.С., Шахнович Р.М., Сироткина О.В. и соавт. Резистентность к клопидогрелу у больных с острым коронарным синдромом. Терапевтический архив. 2010; 8: 14-22.
20. Эрлих А.Д. Двойная антитромбоцитарная терапия: необходимость приверженности к лечению и возможности ее повышения. Антитромбоз. 2014; 2: 25-33.

21. Akerblom A., Eriksson N., Wallentin L., Siegbanh A., Barratt B.J., Becker R.C. et al. PLATO Investigators. Polymorphism of the cystatin C gene in patients with acute coronary syndromes: Results from the PLATelet inhibition and patient Outcomes study. *Am Heart J.* 2014; 168(1): 96–102.
22. Al-khadra Y., Kajy M., Idris A., Kapadia S., Mamas M., Alraies M. Comparison of outcomes after percutaneous coronary interventions in patients of eighty years and above compared with those less than 80 years. *Am J Cardiol.* 2019; 124(9): 1372-1379.
23. Amin A.P., Wang T.Y., McCoy L., Bach R.G., Effron M.B., Peterson E.D., Cohen D.J. Impact of bleeding on quality of life in patients on DAPT: insights from TRANSLATE-ACS. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67: 59–65.
24. Ancrenaz V., Daali Y., Fontana P., Besson M., Samer C., Dayer P. et al. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab.* 2010; 11(8): 667–677.
25. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017; 136(20): 1955-1975.
26. Aradi D., Collet J.P., Mair J. et al. Platelet function testing in acute cardiac care – is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost.* 2015; 11(4): 259-280.
27. Aradi D., Kirtane A., Bonello L. et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y<sub>12</sub> inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.*

2015; 36: 1762-1771.

28. Aradi D., Storey R.F., Komocsi A. et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014; 35: 209-215.
29. Asher E., Abu-Much A., Goldenberg I., Segev A., Sabbag A., Mazin I. Incidence and Clinical Features of Early Stent Thrombosis in the Era of New P2y12 Inhibitors (PLATIS-2). *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157437.
30. Beitelshes A.L., Voora D., Lewis J.P. Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 8: 43–61.
31. Bento D., Marques N., Azevedo P., et al. CRUSADE: is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome? *Rev Port Cardiol.* 2018; 37: 889-897.
32. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W., Berger P.B., Black H.R., Boden W.E. et al., for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1706-1717.
33. Bliden K.P., DiChiara J., Tantry U.S. et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49: 657-666.
34. Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., Como O., Argues S., Burignat-Bonello C. et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet

- reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol.* 2009; 103(1): 5–10.
35. Bonello L., Camoin-Jau L., Arques S., Boyer C., Panagides D., Wittenberg O. et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(14): 1404–1411.
36. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(12): 919-933.
37. Braunwald E. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992.
38. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J., Kelder J.C., Ruven H.J., Bal E.T. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA.* 2010; 303(8): 754–762.
39. Brodie B., Pokharel Y., Garg A., et al. Predictors of early, late, and very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1043-1051.
40. Buchanan G.L., Basavarajaiah S., Chieffo A. Stent thrombosis: incidence, predictors and new technologies. *Thrombosis.* 2012; 2012: 956-962.
41. Buchanan A., Newton P., Pehrsson S., et al. Structural and functional

- characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood*. 2015; 125(22): 3484–3490.
42. Byrne R.A., Serruys P.W., Baumbach A., Escaned J., Fajadet J., James S. et al. Report of a European Society of Cardiology – European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2608-2620.
43. Campo G., Miccoli M., Tebaldi M., Marchesini J., Fileti L., Monti M., et al. Genetic determinants of on-clopidogrel high platelet reactivity. *Platelets*. 2011; 22(6): 399–407.
44. Capodanno D. Bioresorbable Scaffolds in Coronary Intervention: Unmet Needs and Evolution. *Korean Circ J*. 2018; 48(1): 24–35.
45. Cayla G., Hulot J.S., O’Connor S.A., et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. *JAMA* 2011; 306: 1765-1774.
46. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., et al. Platelet function monitoring in elderly patients on prasugrel after stenting for an acute coronary syndromes design of the randomized ANTARCTIC study. *Am Heart J*. 2014; 168: 674-681.
47. Cayla G., Cuisset T., Silvain J., Leclercq F., Manzo-Silberman S., Saint-Etienne C. et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2015-2022.
48. Centemero M.P., Stadler J.R. Stent thrombosis: an overview. *Expert Rev*

Cardiovasc Ther. 2012; 10: 599-615.

49. Cesaro A., Moscarella E., Gragnano F., Perrotta R., Vincenzo D., Pariggiano I., Concillo C., Alfieri A., Cesaro F., Mercone J., Falato S., Esposito A., Di Girolamo D., Limongelli G., Calabro P. Transradial access versus transfemoral access: a comparison of outcomes and efficacy in reducing hemorrhagic events. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019; 17(6): 435-447.
50. Chen W., Wu Y., Hu Y. Early ( $\leq 30$  Days), Late (31-360 Days) and Very Late ( $> 360$  Days) Stent Thrombosis in Patients with Insulin-Treated versus Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2018; 9(3): 1113-1124.
51. Choi J.H., Seo J.M., Lee D.H., et al. Clinical utility of new bleeding criteria: a prospective study of evaluation for the Bleeding Academia Research Consortium definition of bleeding in patients with undergoing percutaneous coronary intervention. *J Cardiol*. 2015; 65(4): 329-329.
52. Claassens D.M.F., Vos G.J.A., Bergmeijer T.O., Hermanides R.S. et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1621-1631.
53. Collet J.P., Cuisset T., Range G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med*. 2012; 367(22): 2100–2109.
54. Collet J.P., Hulot J.S., Pena A., Villard E., Esteve J.B., Silvain J. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373(9660): 309–317.

55. Costa M. Radial access in cardiac catheterization: can we do even better? *Rev Port Cardiol.* 2017; 36: 415-416.
56. Cuisset T., Loosveld M., Morange P.E., Quilici J., Moro P.J., Saut N. et al. CYP2C19\*2 and \*17 alleles have a significant impact on platelet response and bleeding risk in patients treated with prasugrel after acute coronary syndrome. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(12): 1280–1287.
57. Cutlip D.E., Kereiakes D.J., Mauri L., et al. Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2015; 8: 404-410.
58. D'Ascenzo F., Bollati M., Clementi F., et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative meta-analysis including 30 studies, 221,066 patients, and 4276 thromboses. *Int J Cardiol* 2013; 167: 575-584.
59. Deharo P., Cuisset T. Monitoring platelet function: what have we learned from randomized clinical trials? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8(5): 621-629.
60. De Luca G., Dirksen M.T., Spaulding C. et al. Drug-eluting vs bare metal stents in primary angioplasty: a pooled patient-level meta-analysis of randomized trials. *H Arch. Intern. Med.* 2012; 172(1): 611-621.
61. De Luca L., Leonardi S., Smecca I.M. et al. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights from the EYESHOT study. *Eur Heart J.* 2015; 1: 168-178.
62. De Rosa R., Silverio A., Varricchio A., De Luca G., Di Maio M., Radano I.

- et al. Meta-Analysis Comparing Outcomes After Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents in Patients with Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* 2018; 122(1): 61-68.
63. Detre K.M., Holmes D.R., Holubkov R., Cowley M.J., Bourassa M.G., Faxon D.P. et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985-1986 National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation.* 1990; 82: 739-750.
64. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation.* 2002; 105: 1650-1655.
65. Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A. et al. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST* 2012; 141(2): 89-119.
66. Elmariah S., Mauri L., Doros G., et al. Extended duration dual antiplatelet therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015; 385: 792-798.
67. Feldman D.N., Swaminathan R.V., Kaltenbach L.A., et al. Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: an updated report from the National Cardiovascular Data Registry (2007-2012). *Circulation.* 2013; 127: 2295-2306.

68. Fogarty P.F., Blair A., Vega R., Matthai W.H., Gimotty P.A. Interventional therapies and in-hospital outcomes in acute coronary syndromes complicated by von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2017; 23(3): 400-407.
69. Fontana P., James R., Barazer I, Berdague P., Schved J.F., Rebsamen M. et al. Relationship between para-oxonase-1 activity, its Q192R genetic variant and clopidogrel responsiveness in the ADRIE study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(8): 1664–1666.
70. Franken C.C., Kaiser A.F., Kruger J.C., Overbeck K., Mugge A., Neubauer H. et al. Cytochrome P450 2B6 and 2C9 genotype polymorphism - a possible cause of prasugrel low responsiveness. *Thromb Haemost*. 2013; 110(1): 131– 140.
71. Franzone A., McFadden E., Leonardi S., Piccolo R., Vranckx P., Serruys P.W. et al.; GLASSY Investigators. Ticagrelor Alone Versus Dual Antiplatelet Therapy From 1 Month After Drug-Eluting Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(18): 2223-2234.
72. Garrat K.N., Weaver W.D., Jenkins R.G. et al. Prasugrel plus aspirin beyond 12 months is associated with improved outcomes after TAXUS Liberte paclitaxel-eluting coronary stent placing. *Circulation*. 2015; 131: 62-73.
73. Ge Z., Baber U., Claessen B. et al. Associations between use of prasugrel vs clopidogrel and outcomes by type of acute coronary syndrome: an analysis from the PROMETHEUS registry. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2019; 48: 42-51.
74. Giustino G., Baber U., Sartori S., et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(13):

1298-1310.

75. Goedel A., Fiedler K., Mehilli J., et al. Enhanced platelet inhibition by clopidogrel and risk of bleeding in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation. *Eurointervention*. 2019; 15: 700-706.
76. Goss F., Brachmann J., Hamm C.W., Haerer W., Reifart N., Levenson B. High adherence to therapy and low cardiac mortality and morbidity in patients after acute coronary syndrome systematically managed by office-based cardiologists in Germany: 1-year outcomes of the ProAcor Study. *Vasc Health Risk Manag*. 2017; 13: 127-137.
77. Grüntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978; 4(1): 263.
78. Grüntzig A. Results from coronary angioplasty and implications for the future. *Am. Heart J*. 1982; 103: 779–783.
79. Grüntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med*. 1979; 301: 61–68.
80. Gum P.A., Kottke-Merchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 961-965.
81. Gupta R., Kirtane A.J., Liu Y., Crowley A., Witzenbichler B., Rinaldi M.J. et al. Impact of Smoking on Platelet Reactivity and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention: Findings From the ADAPT-DES Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019; 12(11): e007982.

82. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hiatt B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation*. 2003; 107(23): 2908–2913.
83. Gurbel P.A., Becker R.C., Mann K.G. et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1822-1834.
84. Hahn J., Song Y., Oh J., et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention. The SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321(24): 2428-2437.
85. Hazarbasanov D., Velchev V., Finkov B., Postadjian A., Kostov E., Rifai N. et al. Tailoring clopidogrel dose according to multiple electrode aggregometry decreases the rate of ischemic complications after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 34(1): 85–90.
86. Hiatt B.L., Carter A.J., Yeung A.C. The drug-eluting stent: is it the Holy Grail? *Rev Cardiovasc Med*. 2001; 2(4): 190-196.
87. Hochholzer W., Trenk D., Fromm M.F., Valina C.M., Startz C., Besterhorn H.P. et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after load and maintenance treatment with clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(22): 2427–2434.
88. Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J., Laskey W.K., Colombo A., Ellis S.G., Henry T.D., Popma J.J., Serruys P.W., Kimura T., Williams

- D.O., Windecker S., Krucoff M.W. Thrombosis and drug-eluting stents: an objective appraisal. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50(2): 109-118.
89. Holmes D.R. Jr. Incidence of late stent thrombosis with bare-metal, sirolimus, and paclitaxel stents. *Rev Cardiovasc Med.* 2007; 8(1): 11-18.
90. Holmes D.R. Jr, Kereiakes D.J., Garg S. et al. Stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 1357-1365.
91. Hong S.J., Park K.H., Ahn C.M., Kim J.S., Kim B.K., Ko Y.G., Choi D., Jang Y., Hong M.K. Severe acute stent malapposition follow-up: 3-month and 12-month serial quantitative analyses by optical coherence tomography. *Int J Cardiol.* 2020; 299: 81-86.
92. Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy: clinical implications. *Eur Heart J.* 2010; 31(24): 2974–2976.
93. Hulot J.S., Bura A., Villard E., Azizi M., Remones V., Goyenvalle C. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006; 108(7): 2244–2247.
94. Jolly S.S., Yusuf S., Cairns J., Niemela K., Xavier D., Widimsky P. et al.; RIVAL trial group. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. *Lancet.* 2011; 377(9775): 1409-1420.
95. Kereiakes D.J., Yeh R.W., Massaro J.M., Driscoll-Shempp P., Cutlip D.E., Steg P.G. et al. Stent Thrombosis in Drug-Eluting or Bare-Metal Stents in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(12): 1552-1562.

96. Kim K., Do H.J., Oh T.W., Kim K.Y., Kim T.H., Ma J.Y., Park K.I. Antiplatelet and Antithrombotic Activity of a Traditional Medicine, Hwangryunhaedok-Tang. *Front Pharmacol.* 2019; 9: 1502.
97. Kolandaivelu K., Swaminathan R., Gibson W.J. et al. Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings. *Circulation.* 2011; 123: 1400–1409.
98. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014; 46(4): 517–592.
99. Koltowski L., Tomaniak M., Aradi D., Huczek Z., Filipiak K.J., Kochman J. et al. Optimal antiplatelet pharmacotherapy guided by bedside genetic or functional testing in elective PCI patients: A pilot study: ONSIDE TEST pilot. *Cardiol J.* 2017;24(3):284-292.
100. Kubo S., Kadota K., Ichinohe T. et al. Comparison of long-term outcome after percutaneous coronary intervention for stent thrombosis between early, late and very late stent thrombosis. *Circ J.* 2014; 78: 101-109.
101. Kulickowski W., Witkowski A., Polonski L. et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the

working group on antiplatelet drugs resistance appointed by the section of cardiovascular interventions of the polish cardiac society, endorsed by the working group on thrombosis of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2009; 30: 426-435.

102. Laimoud M., Nassar Y., Omar W., Abdelbarry A., Elghawaby H. Stent boost enhancement compared to intravascular ultrasound in the evaluation of stent expansion in elective percutaneous coronary interventions. *Egypt Heart J.* 2018; 70(1): 21-26.
103. Lev E.I., Patel R.T., Maresh K.J. et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 27-33.
104. Levine G.N., Bates E.R., Bittl J.A., Brindis R.G., Fihn S.D., Fleisher L.A. et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation.* 2016; 134(10): 123–155.

105. Lewis J.P., Stephens S.H., Horenstein R.B., O'Connell J.R., Ryan K., Peer C.J. et al. The CYP2 C19\*17 variant is not independently associated with clopidogrel response. *J Thromb Haemost.* 2013; 11(9): 1640–1646.
106. Li Y., Han Y., Guan S., Zhang Q.Y., Wang X.Z., Hing Q.M. et al. Optimal- vs. standard-antiplatelet therapy on platelet function and long-term clinical outcomes in patients with high on-treatment platelet reactivity: 2-year outcomes of the multicenter randomized Optimal antiPlatelet Therapy (OPT) trial. *Eur Heart J Suppl.* 2015; 17(suppl B): B23– B31.
107. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P., Harrington R.A., Himmelmann A., Maya J., Husted S., Steg P.G., Cornel J.H., Storey R.F., Stevens S.R., Wallentin L., James S.K. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014; 35(31): 2083-2093.
108. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V., Shechter M., Beinart R., Goldenberg I. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent athero-thrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004; 109(25): 3171–3175.
109. Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M., Ho K.K., D'Agostino R., Cutlip D.E. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2007; 356(10): 1020-1029.
110. Mauri L., Kereiakes D.J., Yeh R.W. et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2155-2166.

111. Malik N., Banning A.S., Belger M., Fakhouri W., Graham-Clarke P.L., Banning A., Baumbach A., Blackman D.J., de Belder A., Lefevre T., Stables R., Zaman A., Gershlick A.H.. A risk scoring system to predict coronary stent thrombosis. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(5): 859-867.
112. Mason P.J., Jacobs A.K., Freedman J.E., Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 986-993.
113. Matteau A., Yeh R.W., Camenzind E., et al. Balancing long-term risks of ischemic and bleeding complications after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Am J Cardiol.* 2015; 116(5): 686-693.
114. McFadden E.P., Stabile E., Regar E., Cheneau E., Ong A.T., Kinnaird T. et al. Late thrombosis in drug eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519–1521.
115. Mega J.L., Close S.L., Wiviott S.D., Shen L., Walker J.R., Simon T. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet.* 2010; 376(9749): 1312–1319.
116. Mega J.L., Hochholzer W., Frelinger A.L., Kluk M.J., Angiolillo D.J., Kereiakes D.J. et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease. *JAMA.* 2011; 306(20): 2221–2228.
117. Mehran R., Baber U., Sharma S., Cohen D. Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2032-2042.

118. Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E. et al. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2009; 30: 1753-1763.
119. Mimoso J. The CRUSADE score and bleeding in acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2018; 37(11): 899-900.
120. Miyazaki Y., Suwannasom P., Sotomi Y., Abdelghani M., Tummala K., Katagiri Y., Asano T., Tenekecioglu E., Zeng Y., Cavalcante R., Collet C., Onuma Y., Serruys P.W. Single or dual antiplatelet therapy after PCI. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(5): 294-303.
121. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medical adherence. *Med Care.* 1986; 24(1): 64-74.
122. Motovska Z., Knot J., Widimsky P. Stent thrombosis – risk assessment and prevention. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28: 92-100.
123. Osnabrugge R.L., Head S.J., Zijlstra F., Ten Berg J.M., Hunink M.J., Kappetein A.P. et al. A systematic review and critical assessment of 11 discordant meta-analyses on reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes in clopidogrel users. *Genet Med.* 2015; 17(1): 3–11.
124. Pankert M., Quilici J., Loundou A.D. et al. Impact of obesity and the metabolic syndrome on response to clopidogrel or prasugrel and bleeding risk in patients treated after coronary stenting. *Am J Cardiol.* 2014; 113: 54-59.

125. Pasea L., Chung S.C., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Alvarez-Madrazo S., Allan V., Teo J.T., Bean D., Sofat R., Dobson R., Banerjee A., Patel R.S., Timmis A., Denaxas S., Hemingway H. Bleeding in cardiac patients prescribed antithrombotic drugs: electronic health record phenotyping algorithms, incidence, trends and prognosis. *BMC Med.* 2019; 17(1): 206.
126. Patrono C., Andreotti F., Arnesen H. et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J.* 2011; 32(23): 2922-2932.
127. Pehrsson S., Johansson K.J., Janefeldt A. et al. Hemostatic effects of the ticagrelor antidote MEDI2452 in pigs treated with ticagrelor on a background of aspirin. *J Thromb Haemost.* 2017; 15(6): 1213-1222.
128. Pereira N.L., Sargent D.J., Farkouh M.E., Rihal C.S. Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8): 475–487.
129. Price M.J. The optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(13): 1311-1313.
130. Price M.J., Berger P.B., Teirstein P.S. et al. Standard vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention. The GRAVITAS randomized trial. *JAMA.* 2011; 305(11): 1097-1105.
131. Price M.J., Murray S.S., Angiolillo D.J., Lillie E., Smith E.N., Tisch R.L. et al. Influence of genetic polymorphisms on the effect of high- and

- standard-dose clopidogrel after percutaneous coronary intervention: the GIFT (Genotype Information and Functional Testing) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(22): 1928–1937.
132. Rao V.S. Hemorrhage in patients with acute coronary syndrome: from annoying observation to major challenge. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(1):1-4.
133. Reddy S., Mathew M., Patel N., Rahman S. Analyzing the Efficacy and Cost-effectiveness of Anti-platelet Therapy in Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Decision Analysis. *Cureus.* 2019; 11(8): e5321.
134. Reejhsinghani R., Lotfi A.S. Prevention of stent thrombosis: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag.* 2015; 11: 93–106.
135. Roberts J.D., Wells G.A., Le May M.R., Labinaz M., Glover C., Froeschi M. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial. *Lancet.* 2012; 379(9827): 1705–1711.
136. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2016; 37(10): 267–315.
137. Rossello X., Pocock S.J., Julian D.G. Long-term use of cardiovascular drugs: challenges of research and for patient care. *J Am Coll*

Cardiol. 2015; 66(11): 1273-1285.

138. Rousseau H., Puel J., Joffre F., Sigwart U., Duboucher C., Imbert C., Knight C., Kropf L., Wallsten H. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology*. 1987; 164(3): 709-714.
139. Sabouret P., Rushton-Smith S.K., Kerneis M. et al. Dual antiplatelet therapy: optimal timing, management and duration. *Eur Heart J*. 2015; 1: 198-204.
140. Sangkuhl K., Klein T., Altman R. Clopidogrel pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2010; 20(7): 463-465.
141. Samardzic J., Krpan M., Skoric B., Pasalic M., Petricevic M., Milicic D. Serial clopidogrel dose adjustment after platelet function testing improves outcome of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention with high on-treatment platelet reactivity. *J Thromb Thrombolysis*. 2014; 38(4): 459–469.
142. Schomig A., Neumann F.J., Kastrati A., Schuhlen H., Blasini R., Hadamitzky M. et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary artery stents. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1084–1089.
143. Shah R., Rashid A., Hwang I., Fan T.M, Khouzam R.N., Reed G.L. Meta-Analysis of the Relative Efficacy and Safety of Oral P2Y12 Inhibitors in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2017; 119(11): 1723-1728.
144. Sheehan F.H., Braunwald E., Canner P., Dodge H.T., Gore J., Van Natta P., Passamani E.R., Williams D.O., Zaret B. The effect of intravenous

- thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis on Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation*. 1987; 75: 817-829.
145. Shinke T., Itoh T., Ishida M., Otake H., Terashita D., Fusazaki T. et al. Early and Mid-Term Vascular Responses to Optical Coherence Tomography-Guided Everolimus-Eluting Stent Implantation in Stable Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*. 2019 Nov; 35(11): 1513-1522.
146. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P., Gandhi A., Ryan K., Horenstein R.B. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA*. 2009; 302(8): 849–857.
147. Sibbing D., Koch W., Gebhard D., Schuster T., Braun S., Stegherr J. et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation*. 2010; 121(4): 512–518.
148. Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberger L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med*. 1987; 316: 701-706.
149. Siller-Matula J.M., Trenk D., Schrör K., Gawaz M., Kristensen S.D., Storey R.F. et al. Response variability to P2Y12 receptor inhibitors: expectations and reality. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013; 6(11): 1111–1128.
150. Siller-Matula J.M., Gruber C., Francesconi M., Dechant C., Jilma B., Delle-Karth G. et al. The net clinical benefit of personalized antiplatelet therapy in patients un-dergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Sci (London)*. 2015; 128(2): 121–130.

151. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M., Quteineh L., Drouet E., Meneveau N. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2009; 360(4): 363–375.
152. Siontis G.C, Räber L. Consistent benefits of IVUS-guidance in complex coronary lesions: It is time to change your PCI practice! *Int J Cardiol.* 2019; 301: 38-39.
153. Smith S.C., Dove J.T., Jacobs A.K., Kennedy J.W., Kereiakes D., Kern M.J., Kuntz R.E., Popma J.J., Schaff H.V., Williams D.O., Gibbons R.J., Alpert J.P., Eagle K.A., Faxon D.P., Fuster V., Gardner T.J., Gregoratos G., Russell R.O. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37(8): 2215-2239.
154. So D.Y., Wells G.A., McPherson R., Labinaz M., Le May M.R., Glover C. et al. A prospective randomized evaluation of a pharmacogenomic approach to antiplatelet therapy among patients with ST-elevation myocardial infarction: the RAPID STEMI study. *Pharmacogenomics J.* 2016; 16(1):71-78.
155. Sofi F., Giusti B., Marcucci R., Gori A.M., Abbate R., Gensini G.F. Cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism and cardiovascular recurrences in patients taking clopidogrel: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(3): 199–206.

156. Song H.G., Kang S.J., Mintz G.S. Value of intravascular ultrasound in guiding coronary interventions. *Echocardiography*. 2018; 35(4): 520-533.
157. Spiegelhalter D.J. Incorporating Bayesian ideas into health-care evaluation. *Stat Sci* 2004; 19: 156-174.
158. Splansky G.L., Corey D., Yang Q. et al. The Third Generation Cohort of the National Heart, Lung, and Blood Institute's Framingham Heart Study: design, recruitment, and initial examination. *Am J Epidemiol*. 2007; 165(11): 1328-1335.
159. Spoon D.B., Psaltis P.J., Singh M. et al. Trends in cause of death after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2014; 129: 1286-1294.
160. Stone G.W., Witzenbichler B., Weisz G., Rinaldi M.J., Neumann F.J., Metzger D.C. et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicenter registry study. *Lancet* 2013; 382: 614-623.
161. Storey R.F., Melissa Thornton S., Lawrance R., Husted S., Wickens M., Emanuelsson H. et al. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009; 20(5): 341–348.
162. Stuckey T.D., Kirtane A.J., Brodie B.R. et al. ADAPT-DES Investigators. Impact of aspirin and clopidogrel hyporesponsiveness in patients treated with drug-eluting stents: 2-year results of a prospective, multicenter registry study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10: 1607-1617.

163. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. The CRUSADE bleeding score to assess baseline risk of major bleeding in non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Amer Coll Cardiol.* 2008; 51: 806-809.
164. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y. et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009; 119: 1873-1882.
165. Tada T., Byrne R.A., Simunovic I., King L.A., Cassese S., Joner M. et al. Risk of stent thrombosis among bare-metal stents, first-generation drug-eluting: results from a registry of 18334 patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6: 1267-1274.
166. Tang F.K., Lin L.J., Hua N., Lu H., Qi Z., Tang X.Z. Earlier application of loading doses of aspirin and clopidogrel decreases rate of recurrent cardio-vascular ischemic events for patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125(4): 631–638.
167. Tantry U.S., Bliden K.P., Wei C., Storey R.F., Armstrong M., Butler K. et al. First analysis of the relation between CYP2C19 genotype and pharmacodynamics in patients treated with ticagrelor versus clopidogrel: the ONSET/OFF-SET and RESPOND genotype studies. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3(6): 556–566.
168. Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate

associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 2261-2273.

169. Taubert D., von Beckerath N., Grimberg G., Lazar A., Jung N., Goeser T. et al. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80(5): 486–501.
170. Tokimasa S., Kitahara H., Nakayama T., Fujimoto Y., Shiba T., Shikama N., Nameki M., Himi T., Fukushima K., Koboyashi Y. Multicenter research of bleeding risk between prasugrel and clopidogrel in Japanese patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels.* 2019; 34(10): 1581-1588.
171. Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity in clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(24): 2159-2164.
172. Valgimigli M., Costa F., Byrne R., Haude M., Baumbach A., Windecker S. Dual antiplatelet therapy duration after coronary stenting in clinical practice: results of an EAPCI survey. *EuroIntervention* 2015; 11: 68–74.
173. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A., Collet J.P., Costa F., Jeppsson A., Jüni P., Kastrati A., Kolh P., Mauri L., Montalescot G., Neumann F.J., Petricevic M., Roffi M., Steg P.G., Windecker S., Zamorano J.L., Levine G.N.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in

coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018; 39(3): 213-260.

174. Van Werkum J.W., Heestermans A.A., de Korte F.I. et al. Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation* 2009; 119: 828-834.
175. Varenhorst C., Eriksson N., Johansson A., Barratt B.J., Hagstrom E., Akerblom A. et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcome. *Eur Heart J.* 2015; 36(29): 1901-1912.
176. Varenhorst C., Lindholm M., Sarno G., Olivecrona G., Jensen U., Nilsson J., Carlsson J., James S., Lagerqvist B. Stent thrombosis rates the first year and beyond with new- and old-generation drug-eluting stents compared to bare metal stents. *Clin Res Cardiol.* 2018; 107(9): 816-823.
177. Wallentin L, Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2009; 361: 1045-1057.
178. Wang X.D., Zhang D.F., Zhuang S.W., Lai Y. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance. *Clin Cardiol.* 2011; 34(5): 332–338.
179. Watanabe H., Domei T., Morimoto T. et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI. The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321(24): 2414-

2427.

180. Winter M.P., Kozinski M., Kubica J. et al. Personalized antiplatelet therapy with P2Y12 receptor inhibitors: benefits and pitfalls. *Post Cardiol Inter.* 2015; 11(4): 259-280.
181. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Eng J Med.* 2007; 357: 2001-2015.
182. Xie X., Ma Y.T., Yang Y.N., Li X.M., Zheng Y.Y., Ma X. et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *Int J Cardiol.* 2013; 168(4): 3736–3740.
183. Xu J., Song Y., Gao Z., Jiang P., Liu R., Wang H., Qiao S., Gao R., Yang Y., Xu B., Yuan J. Long-term outcomes of extending dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation for acute coronary syndrome: a large single-center study. *Platelets.* 2019; 19: 1-8.
184. Yang Y., Lewis J.P., Hulot J.S., Scott S.A. The Pharmacogenetic Control of Antiplatelet Response: Candidate Genes and CYP2C19. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015; 11(10): 1599–1617.
185. Yeh R.W., Kereiakes D.J., Steg P.G. et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *JACC.* 2015; 65(20): 2211-2221.
186. Yin S., Xu P., Wang B., Lu Y., Wu Q., Zhou M., Wu J., Cai J., Sun

X., Yuan H. Duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2019; 365: I2222.

187. Yusuf S., Mehta S., Chrolavicius S. et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006; 254: 1464-1476.

188. Zhu H.C., Li Yi., Guan S.Y., Li Z., Wang X.Z., Jing Q.M. et al. Efficacy and safety of individually tailored antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome after coronary stenting: a single center, randomized, feasibility study. *J Geriatr Cardiol*. 2015; 12(1): 23–29.