

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени
академика Е.И. Чазова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХАКИМОВА МАРИЯ БОРИСОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОДЛЕНИЯ ДВОЙНОЙ
АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС С
РАСПРОСТРАНЕННЫМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ**

3.1.20 Кардиология

3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

Комаров Андрей Леонидович

доктор биологических наук, профессор

Добровольский Анатолий Борисович

Москва 2024

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	5
Актуальность проблемы	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Место реваскуляризации миокарда в лечении больных стабильной ИБС	14
1.2 Факторы, определяющие развитие сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации миокарда	19
1.2.1 Клинические факторы риска – фокус на распространенный атеросклероз	19
1.2.2 Технические аспекты процедуры реваскуляризации	21
1.2.3 Современные подходы к назначению антитромботической терапии у больных, подвергаемых плановой реваскуляризации миокарда	27
1.3 Современные подходы к продлению антитромбоцитарной терапии у больных после плановой реваскуляризации миокарда	29
1.3.1 Двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелем	30
1.3.2 Двойная антитромбоцитарная терапия с тикагрелором	34
1.3.3 Оптимальные кандидаты для продления двойной антитромбоцитарной терапии (клинический «портрет» больного)	36
1.4 Лабораторные маркеры, используемые для улучшения стратификации риска развития негативных исходов после плановой реваскуляризации миокарда	40
1.4.1 Оценка действия клопидогрела	40
1.4.2 GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки-15)	49
1.4.3 Маркеры активации системы гемостаза (Д-димер, фактор фон Виллебранда)	50
1.5 Заключение	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
2.1 Структура исследования	57
2.2 Наблюдение	62
2.3 Медикаментозная терапия	63
2.4. Лабораторные методы исследования	66

2.4.1. Исследование остаточной реактивности тромбоцитов	66
2.4.2. Исследование лабораторных маркеров, отражающих бремя атеротромботического процесса	67
2.4.3 Генетические методы исследования	67
2.5. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование	68
2.6. Статистический анализ результатов	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	75
3.1. Исходы больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда	75
3.2. Клинические предикторы тромботических осложнений у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда	81
3.3. Технические особенности плановых процедур чрескожного коронарного вмешательства у больных стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением.....	88
3.4 Поиск независимых предикторов тромботических осложнений у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда	92
3.5 Лабораторные предикторы прогноз-определяющих исходов у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда	94
3.5.1 Лабораторная оценка действия клопидогрела	94
3.5.2 GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки-15)	107
3.5.3 Д-димер.....	110
3.5.4 Фактор фон Виллебранда.....	113
3.6 Целесообразность продления ДАТТ у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда	115
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	122

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Лидирующее место в структуре неинфекционных хронических заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), а именно, её стабильные проявления. По данным 2020 г. заболеваемость ИБС во всем мире составляет 126 миллионов человек, что соответствует 1,6 на 100 человек и составляет 1,72% от всего населения планеты [78].

Важные позиции в лечении больных стабильной ИБС закономерно принадлежат реваскуляризации миокарда - чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) и коронарному шунтированию (КШ) [88]. Не вызывает сомнений эффективность этих процедур в устранении симптомов стенокардии. Одновременно накапливается все больше данных об улучшении прогноза жизни пациентов, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда. Данное положение актуально прежде всего в отношении КШ, особенно в случае сопутствующей сердечной недостаточности и значительной зоны ишемии, обусловленной протяженным поражением коронарного русла, включая ствол левой коронарной артерии [162].

Совершенствование технических возможностей эндоваскулярного лечения и качества стентов позволили выполнять процедуры ЧКВ у многих пациентов с многососудистым коронарным поражением, рассматриваемых ранее исключительно в рамках открытой коронарной хирургии. Более того, исследования последних лет демонстрируют отчетливый тренд в сторону улучшения долгосрочного прогноза таких больных, что позволяет во многих случаях рассматривать ЧКВ и КШ как методы реваскуляризации с сопоставимой долгосрочной эффективностью [96].

Как известно, выполнение ЧКВ требует последующего приёма двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей ацетилсалициловую кислоту (АСК) и блокатор P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов (в случае плановых вмешательств препаратом выбора является клопидогрел) [12]. Подобный подход весьма часто

используется и в случае КШ, особенно при диффузном поражении коронарного русла и малом дистальном диаметре анастомозов [59].

Непосредственной целью ДАТТ является обеспечение проходимости сосудов, подвергнутых реваскуляризации, а именно – предотвращение тромбозов стентов (в случае ЧКВ) или ранних, как правило, тромботических, окклюзий венозных, либо артериальных шунтов (в случае КШ). ДАТТ обычно ограничивается 6 месяцами, однако в реальной практике (по данным регистров) ее продолжительность продолжает оставаться на уровне 12 месяцев даже в случае плановых процедур [33]. Считается, что по прошествии этого срока риск тромботических осложнений (ТО) в области «целевого» сосуда относительно невысок в связи с чем возможно прекращение ДАТТ.

Есть, однако, все основания полагать, что плановая реваскуляризация, сама по себе, не решает всех проблем больных многососудистой ИБС [89]. Многие такие пациенты характеризуются высоким тромботическим риском и нуждаются в длительной многокомпонентной антитромботической терапии, включающей в дополнение к АСК второй антитромботической препарат. Соответственно, для больных, исходно получающих ДАТТ (АСК + клопидогрел), речь может закономерно идти о продлении такого лечения на тот или иной срок.

Выбор потенциальных кандидатов для продленной ДАТТ предусматривает одновременную оценку факторов, определяющих как ишемические, так и геморрагические события. Область применения валидированных шкал (ARC – HBR, PRECISE DAPT) ограничена ближайшими месяцами ДАТТ и только лишь больными, подвергнутыми ЧКВ. Более того, эти шкалы, исходно предназначенные для оценки риска кровотечений (и, соответственно, ограничения сроков ДАТТ), с равной силой предсказывают и ишемические события. Таким образом, при продлении ДАТТ приходится ориентироваться на совокупность факторов, так или иначе определяющих «комплексное» течение коронарной болезни и атеросклеротического процесса в целом.

Наиболее очевидным и часто встречающимся показанием для многокомпонентного антитромботического лечения (и, в частности, продленной

ДАТТ) является сочетание многососудистой ИБС и периферического атеросклероза. «Действительно, по данным относительно старых и преимущественно «консервативных» исследований, суммарная частота ишемических событий в различных сосудистых бассейнах у лиц с мультифокальным атеросклерозом (МФА) достигает 10% в год, что сопоставимо с таковой после недавнего инфаркта и/или инсульта [37]. К сожалению, структура исходов указанных пациентов в условиях современного инвазивного лечения, равно как факторы, определяющие пользу от длительной ДАТТ, изучены недостаточно. Соответственно, даже такие больные крайне высокого ишемического риска нуждаются в персонифицированном подходе к выбору оптимальной антитромботической терапии.

Есть основание считать, что клиническая стратификация риска может быть оптимизирована путем дополнительного учета лабораторных маркеров. Применительно к многокомпонентной антитромботической терапии, речь может идти о лабораторной оценке действия лишь одного из препаратов - клопидогрела, поскольку он характеризуется сложным метаболизмом и высокой вариабельностью антитромбоцитарного действия [68]. Отметим, что оценка чувствительности к клопидогрелу имела наибольшую клиническую значимость при имплантации старых типов стентов с высокой тромбогенностью [103]. Однако в современных условиях отмечается своеобразный «ренессанс» как фармакогенетических, так и функциональных тестов, что связано именно с попытками персонифицировать риски тромбозов и кровотечений у конкретного пациента.

Другими перспективными маркерами, уровень которых закономерно отражает в первую очередь «бремя атеротромботического процесса» могут быть ростовой фактор дифференцировки-15 (GDF-15), Д-димер и др. Однако содержание этих маркеров в крови крайне вариабельно, уровни, определяющие риск тех или иных прогнозов - определяющих исходов, практически неизвестны, а их дополнительная роль в модификации клинических шкал риска практически не изучалась.

Все изложенное выше определило цель нашего исследования, направленного на оценку прогноза больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением и выбор среди этих пациентов оптимального кандидата для продления ДАТТ после плановой реваскуляризации миокарда.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС, имеющих распространённое атеросклеротическое поражение.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и структуру неблагоприятных исходов (тромботических осложнений и крупных / клинически значимых кровотечений) у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, являющимися кандидатами на продление двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда

2. Установить клинические и ангиографические предикторы неблагоприятного прогноза у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, являющимися кандидатами на продление двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда

3. Изучить чувствительность к клопидогрелу (остаточная реактивность тромбоцитов VerifyNow P₂Y₁₂ и носительство аллельных вариантов гена CYP2C19*) и ее взаимосвязь с развитием неблагоприятных исходов у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, находящихся на продленной двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда

4. Изучить лабораторные показатели, отражающие активацию атеротромботического процесса (Д-димер, фактор Виллебранда, GDF-15), и

определить их значимость в отношении развития неблагоприятных исходов у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением, находящихся на продленной двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда

5. На основании многофакторной модели, учитывающей клинические, ангиографические и лабораторные показатели, определяющие прогноз, разработать критерии для продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда.

Степень разработанности темы исследования

Настоящее диссертационное исследование посвящено актуальной проблеме – выбору показаний для длительной ДАТТ после плановой реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС. Имеющаяся на сегодняшний день доказательная база не позволяет однозначным образом установить оптимальную продолжительность ДАТТ. С одной стороны, принимая во внимание риски развития кровотечений, следует ориентироваться на сокращение сроков ДАТТ (особенно, при оптимальных непосредственных результатах ЧКВ и использовании стентов последних поколений). С другой стороны, ориентируясь на риски ТО (одним из ключевых факторов риска является, как известно, распространенный атеросклероз), разумно не укорочение, а, напротив, продление многокомпонентного антитромботического лечения.

На сегодняшний день мало изучены структура исходов, а также факторы риска, определяющие прогноз у больных стабильной ИБС, подвергнутых современным процедурам реваскуляризации. Крайне перспективным у таких больных является разработка персонифицированного подхода к продлению ДАТТ на основании панели клинических и лабораторных факторов риска тромботических и геморрагических осложнений. Предшествующий опыт персонификации антитромботического лечения подобных больных ограничен весьма

немногочисленными исследованиями, ориентированными на относительно небольшое количество клинических или ангиографических факторов риска.

Научная новизна

Впервые в наблюдательном проспективном регистре изучена структура и предикторы неблагоприятных исходов у больных ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением, подвергнутых высокотехнологичным процедурам реваскуляризации миокарда (ЧКВ с имплантацией стентов последних поколений или КШ) с последующим назначением различных по продолжительности вариантов ДАТТ (АСК + клопидогрел).

Установлены клинические предикторы ТО: курение, перенесенные > 12 месяцев назад эпизоды транзиторной ишемической атаки (ТИА)/ ишемический инсульт (ИИ) и/или инфаркт миокарда (ИМ), а также отсутствие полной реваскуляризации миокарда при выполнении плановой ЧКВ.

Впервые у указанной категории больных определена прогностическая роль лабораторных показателей, отражающих чувствительность к клопидогрелу. Оценка действия клопидогрела оказалась важна для прогнозирования кровотечений. С развитием данных осложнений было связано носительство полиморфного аллеля (CYP2C19*17), ответственного за ускоренный метаболизм клопидогрела.

Теоретическая и практическая значимость

Наши данные свидетельствуют о том, что структура исходов реваскуляризированных больных с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением определяется значительным преобладанием тромбозов над кровотечениями. Таким образом, при решении вопроса назначения длительной многокомпонентной антитромботической терапии таким больным следует ориентироваться прежде всего на факторы, связанные с развитием ТО.

Показано, что продление ДАТТ свыше 12 месяцев с помощью АСК и клопидогрела ассоциируется со снижением частоты ТО у лиц, подвергнутых ЧКВ, не обеспечившей полной реваскуляризации миокарда. Указанный вариант лечения не приносил дополнительной пользы в других подгруппах высокого ишемического риска (перенесших ИМ или ИИ/ТИА).

Методология и методы исследования

Для выполнения поставленных задач было проведено проспективное наблюдательное исследование, являющееся фрагментом крупного регистра длительной антитромбоцитарной терапии (РЕГАТА-1, n=1200). В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны больные стабильной ИБС, имеющие дополнительный фактор риска ишемических осложнений – распространённый атеросклероз. Все больные нуждались в назначении ДАТТ после проведения плановой реваскуляризации миокарда, однако принятие решение о сроках продолжительности ДАТТ оставалось выбором лечащих врачей. В исследовании проведена всесторонняя оценка факторов риска прогноз-определяющих осложнений: клинических, ангиографических и лабораторных. Статистический анализ данных соответствует установленным задачам исследования. С помощью многофакторного анализа методом пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии были выявлены предикторы прогноз-определяющих исходов (тромбозов и кровотечений).

Положения, выносимые на защиту

1. У больных стабильной ИБС, имеющих распространенное атеросклеротическое поражение, в структуре исходов, определяющих прогноз после плановой реваскуляризации миокарда, преобладают тромботические осложнения

2. Риск развития тромботических осложнений у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением определяется особенностями выполнения реваскуляризации миокарда и клиническими факторами, отражающими «бремя атеротромботического процесса» (инфарктом миокарда и/или ишемическим инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе).

3. Лабораторная оценка действия клопидогрела и определение уровня GDF-15 после плановой реваскуляризации миокарда не приносят дополнительной пользы при стратификации риска тромботических осложнений. Данные показатели могут использоваться для оценки риска кровотечений.

4. Продление двойной антитромбоцитарной терапии свыше стандартной продолжительности приема целесообразно при отсутствии «полной» реваскуляризации миокарда в ходе чрескожного коронарного вмешательства

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена расчётом необходимой выборки для получения статистически значимых различий перед проведением исследования (n=238). В работе использованы актуальные современные методы исследования и статистического анализа полученных данных. Поэтапно установлена связь факторов риска с исходами, определяющими прогноз, сформулированы практические рекомендации и выводы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Результаты представлены графически в виде таблиц и рисунков и доложены на конкурсе «Всероссийская научная школа «Медицина молодая», 2023 (Москва, Россия); «Российский национальный конгресс кардиологов», 2023 (Москва, Россия); «EAS 92nd congress», 2024, (Online); «Кардиология на марше 2024» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2024 (Москва, Россия); «Кардиология на марше 2023» и 63-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, 2023 (Москва, Россия); «XI Евразийский конгресс

кардиологов», 2023 (Online); «Российский форум по тромбозу и гемостазу 2024», 2024 (Москва, Россия). Апробация кандидатской диссертации состоялась в рамках межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 30 июля 2024 года, протокол №112.

Личный вклад автора

Исследователь проводила отбор пациентов, амбулаторные консультации, анализ медицинской документации для получения данных о конечных точках исследования. Самостоятельно проводила определение остаточной реактивности тромбоцитов из образцов цельной крови с помощью анализатора VerifyNow, определение vWF, GDF-15 и Д-димера методом иммуноферментного анализа. Также был проведен статистический анализ полученных данных, публикация печатных работ по теме диссертационного исследования, доклады на международных и российских конференциях.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых изданиях (4 – Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации).

Структура и объем

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 166 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Место реваскуляризации миокарда в лечении больных стабильной ИБС

Реваскуляризация миокарда – восстановление кровоснабжения участков миокарда. В настоящее время среди способов реваскуляризации миокарда выделяют КШ с созданием обходных путей для искусственного коллатерального кровотока и ЧКВ с восстановлением магистрального кровотока через нативные артерии сердца.

По статистике РФ с 2017 по 2022 гг. число проведенных ЧКВ при стабильной ИБС составило 537,2 на 1 млн. населения, в то время как КШ – 206,2 на 1 млн. населения. В среднем абсолютное количество операций КШ на 1 млн населения среди развитых стран Европы за 2021 год вдвое превышало российские показатели и составляло 536 вмешательств на 1 млн. населения, что связано с доступностью медицинской помощи и с активным развитием сети сосудистых центров [3].

Проведение плановой реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС может преследовать две цели, а именно: оказывать влияние на симптомы и/или на прогноз заболевания. В то время как восстановление коронарного кровотока зачастую ассоциировано с уменьшением симптомов стенокардии, целесообразность проведения реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС с целью улучшения прогноза продолжает оставаться наиболее обсуждаемым вопросом в течение последних двух десятилетий.

Объединенный мета-анализ ранних исследований с КШ установил, что польза от хирургического лечения в сравнении с медикаментозным прогрессивно увеличивалась по мере ухудшения сократительной функции сердца (улучшение выживаемости примерно на 2% на каждые 5% снижения ФВ). Таким образом, именно тяжелая категория пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и низкой ФВ получила наибольшие преимущества от проведения вмешательства [23, 141, 143, 162]. С появлением эндоваскулярных методов лечения

обструкции коронарного кровотока был проведен ряд исследований, сопоставляющих методы реваскуляризации и ОМТ.

Один из первых мета-анализов, выполненный в 2008 г., продемонстрировал сопоставимое влияние КШ и ЧКВ на симптомы и прогноз в краткосрочном периоде у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, однако ЧКВ проигрывало в долгосрочной перспективе (в рамках пятилетнего наблюдения) по сумме всех неблагоприятных ишемических исходов (39,2% против 23,0%; отношение рисков (ОР) 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45-0,61; $p < 0,001$) [52].

Другой мета-анализ ранних крупных рандомизированных клинических исследований (**BARI2D-Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes**, **COURAGE-Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluation** и **FREEDOM-Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease**), включающий преимущественно больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа, продемонстрировал общее снижение частоты ИМ во всех исследованиях на 45% при выполнении КШ в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ), однако общая смертность между двумя методами лечения (консервативным и реваскуляризацией) не отличалась. Анализ исходов за 4,5 года наблюдения показал, что КШ превосходило ЧКВ по снижению наступления первичной конечной точки, включающей смерть от всех причин, ИМ или инсульт (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59–0,85; $p = 0,0002$), сердечно-сосудистую смерть (ССС) (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,60–0,96; $p = 0,024$) и ИМ (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,38–0,67; $p = 0,0001$) [96].

Таким образом, следует констатировать отсутствие положительного влияния на прогноз для плановых процедур ЧКВ. Подобная «неоптимальная» эффективность ЧКВ могла объясняться отсутствием в то время стентов низкой тромбогенности и несовершенностью самих техник выполнения вмешательств. Кроме того, были менее жесткими и стандарты консервативного лечения, направленного на стабилизацию атеросклеротического процесса в артериях, травмированных в результате ЧКВ. Речь идет в первую очередь о

высокоинтенсивной липидснижающей терапии, назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [38].

В связи с изложенным крайне актуальными стали результаты исследования ISHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) и его продленной части - ISHEMIA-EXTEND, сравнивавших консервативное и инвазивное лечение в современных условиях, предусматривавших верификацию ишемии миокарда, имплантацию новых типов стентов в случае ЧКВ и обязательное использование всех групп препаратов, оказывающих положительное влияние на прогноз [70, 98]. В группе инвазивного лечения выбор метода реваскуляризации оставляли за лечащими врачами. В итоге ЧКВ было выполнено в 75% случаев, а КШ – только в 24% случаев.

На протяжении 3,2 лет показатели смертности не различались между сравниваемыми группами, но при расширении периода наблюдения до 5,7 лет было показано, что группа инвазивного подхода при сравнении с консервативной тактикой отличалась низкой частотой смерти от сердечно-сосудистых причин (6,4% против 8,6%; ОР 0,78, 95% ДИ 0,63–0,96). При анализе подгрупп именно пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий (диаметр стеноза \geq 70% по результатам компьютерной томографии) характеризовались меньшей частотой ССС при выборе инвазивного подхода (ОР 0,68; 95% ДИ 0,48-0,97), в то время как среди пациентов без многососудистого поражения коронарных артерий различий по ССС получено не было (ОР 0,97; 95% ДИ 0,57-1,64). Основная польза была достигнута за счет снижения частоты спонтанного ИМ 1, 2 и 4b/c типов, в то время как частота перипроцедуральных ИМ 4a или 5 типа была выше при инвазивном подходе и составила 20,1% от всех ИМ, учтенных в исследовании.

Мета-анализ исследований за последние 5 лет показал, что проведение реваскуляризации в сочетании с современной ОМТ ассоциируется с благоприятным влиянием на прогноз за счет снижения частоты основных прогноз-определяющих исходов (смерть, ИМ, ИИ), в основном из-за снижения частоты ИМ (на 14% по сравнению с референсной группой на ОМТ) [144]. Два более поздних крупных мета-анализа, объединяющих основные исследования, также показали,

что комбинированное лечение (реваскуляризация + ОМТ) любым из методов статистически значимо влияло на уменьшение частоты ССС (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93, $p < 0,01$) и спонтанного ИМ (ОР 0,74; 0,64–0,86; $p < 0,01$) [31, 110]. Каждые 4 года наблюдения риск смерти от сердечных причин снижался на 19% у пациентов, перенесших оперативное вмешательство в сочетании с ОМТ в отличие от тех, у кого была выбрана консервативная тактика лечения (ОР 0,81; 95% ДИ 0,69–0,96; $p = 0,008$).

На сегодняшний день ЧКВ продолжает улучшать свои позиции в отношении влияния на прогноз у больных с тяжелым поражением коронарного русла при выполнении вмешательств в условиях опытного сосудистого центра и назначения ОМТ. Так, мета-анализ 19 рандомизированных клинических исследований показал одинаковый прогноз после ЧКВ и КШ при поражении проксимального сегмента левой коронарной артерии с переходом на ствол [40]. Имплантация стентов с лекарственным покрытием в ствол левой коронарной артерии оказалась не хуже КШ и в более позднем мета-анализе 2020 г, объединившем данные исследований NOBLE (**N**ordic-**B**altic-**B**ritish **L**eft main revascularization study), PRECOMBAT (**P**REmier of Randomized **C**OMparison of **B**ypass Surgery Versus **A**ngioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients With Left Main Coronary Artery Disease), EXCEL (**E**valuation of **X**IENCE Versus **C**oronary Artery Bypass Surgery for **E**ffectiveness of **L**eft Main Revascularization) и SYNTAX (**S**Ynergy Between PCI With **T**Axus and **C**ardiac Surgery)[86].

Таким образом, появляется все больше оснований для того, чтобы говорить о сопоставимом преимуществе перед консервативным лечением как КШ, так и ЧКВ. Действительно, в современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда ЧКВ и КШ имеют одинаковый класс показаний (при коронарной анатомии, одинаково подходящей для выполнения эндоваскулярного и открытого способа вмешательства). Одним из немногих оставшихся исключений является ишемическая кардиомиопатия, для которой отдаленные эффекты КШ все же лучше, чем ЧКВ.

Несмотря на совершенствование ангиографических техник, мета-анализ 2024 г., сравнивший ЧКВ с ОМТ, не продемонстрировал долгосрочной эффективности инвазивного лечения. Так, сумма всех ишемических осложнений (ССС, ИМ, ИИ) чаще регистрировалась в группе ЧКВ в сравнении с ОМТ (13,5/1000 против 11,5/1000 пациенто-лет; ОР 1,18; 95% ДИ 1,06-1,32, $p=0,003$). Отдельный анализ частоты ИМ и ССС за 9 лет наблюдения также продемонстрировал увеличение вероятности данных событий в случае ЧКВ (ОР, соответственно, 2,9 и 2,1) [74].

Среди упомянутых выше исследований, изучающих проведение ЧКВ, в большинстве случаев выбор целевого стеноза и других характеристик вмешательства осуществлялся на основании субъективной оценки оператором данных ангиографии. Таким образом, могла иметь место как недооценка значимости стенозов (в отсутствии определения их функциональной значимости), так и переоценка необходимого числа стентов для покрытия поверхности атеросклеротической бляшки. Без лечения оставались пограничные стенозы, которые могли представлять «нестабильные бляшки», имеющие значительный потенциал к росту и приводящие к развитию острого коронарного синдрома (ОКС).

Пути совершенствования процедуры ЧКВ могли являться методы, направленные на внутрисосудистую визуализацию как самой бляшки, так и имплантированного стента, а также методы, различным образом оценивающие функциональную значимость стеноза. В ряде рандомизированных клинических исследований использование визуализации улучшало среднесрочный прогноз пациентов, подвергаемых ЧКВ [24, 71]. Выбор дополнительного метода сопровождения ЧКВ между оптической когерентной томографией и внутрисосудистым ультразвуком на сегодняшний день остается нерешенной проблемой. Так, недавние исследования OCTIVUS (Optical Coherence Tomography versus IntraVascular Ultrasound-Guided Percutaneous Coronary Intervention) и OPINION (OPTical frequency domain imaging versus INtravascular ultrasound in percutaneous coronary InterventiON) показали, что оптическая когерентная томография и внутрисосудистый ультразвук являлись сопоставимыми методами оценки стеноза при проведении реваскуляризации [76, 83].

Обсуждая проблему плановой реваскуляризации миокарда, следует учитывать зависимость прогноза от сочетания клинических факторов риска и ангиографических характеристик коронарного русла в большей степени, нежели чем от выбора того или иного метода восстановления коронарного кровотока.

1.2 Факторы, определяющие развитие сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации миокарда

1.2.1 Клинические факторы риска – фокус на распространенный атеросклероз

Клинические факторы риска ИБС оказывают влияние как на развитие неблагоприятных исходов, так и на тяжесть течения ИБС. В регистре SWEDHEART (The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies), включающем 103 934 пациентов, перенесших инвазивное лечение в связи с развитием ИМ и наблюдавшихся в течение 3,6 лет, частота как ишемических (ССС/ИМ/ИИ), так и геморрагических (крупные кровотечения) осложнений нарастала пропорционально «бремени» клинических факторов риска [92]. Ключевыми факторами риска, утяжеляющими прогноз пациентов, в исследовании EUROASPIRE IV (EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), изучившим частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию любым из методом (ЧКВ или КШ) или имеющих ОКС в анамнезе, оказались возраст, ИИ в анамнезе, наличие сердечной недостаточности или проведение ЧКВ, периферический атеросклероз, СД, а также уровень холестерина липопротеинов низкой плотности или наличие хронической болезни почек (ХБП) [81].

Особое место среди панели факторов риска занимает распространённое (в англоязычной терминологии – мультифокальное) атеросклеротическое поражение сосудов. Общепринятых критериев распространенного атеросклероза не существует, однако, как правило, речь идет о гемодинамически значимом

атеросклеротическом поражении как минимум двух сосудистых бассейнов. Таким образом, больные стабильной ИБС характеризуются сопутствующим атеросклеротическим поражением ($\geq 50\%$ от диаметра сосуда) любых периферических артерий [19]. Схожее определение «многососудистого» коронарного поражения, в свою очередь, подразумевает наличие стенозов двух и более коронарных артерий. С практической точки зрения, для таких больных также, может быть использован термин «распространенный атеросклероз».

По данным регистра REACH (The **RE**duction of **A**therothrombosis for **C**ontinued **H**ealth), носившего наблюдательный характер, как и наше исследование, среди 68 236 пациентов в 15,9% случаев было обнаружено поражение как минимум двух любых сосудистых бассейнов [22]. В течение трех лет ишемические события регистрировались почти в два раза чаще при поражении трех бассейнов в сравнении с одним: 40,5% против 25,5% ($p < 0,001$). Похожие данные продемонстрировало исследование EUCLID (Examining Use of ticagrelor In PAD): у больных, имевших сопутствующее поражение сосудистых бассейнов, отличных от артерий нижних конечностей, увеличивался риск любых ТО, включая ССС (ОР 1,74; 95% ДИ 1,39-2,17; $p < 0,001$), ИМ (ОР 4,03; ДИ 3,30-4,94; $p < 0,001$) и инсульт (ОР 1,93; 95% ДИ 1,40-2,67; $p < 0,001$) [64].

Именно наличие периферического атеросклероза может неблагоприятным образом сказываться на исходах плановой реваскуляризации миокарда (по крайней мере, при стандартных режимах антитромботической терапии). В исследовании Новиковой и соавт. поражение периферических артерий оказалось независимым предиктором ТО после плановых ЧКВ, увеличивая вероятность их развития почти в 4 раза (ОР 3,6; 95% ДИ 1,7-7,3; $p = 0,0005$) [8].

Таким образом, причины неблагоприятного прогноза при сопутствующем атеросклеротическом поражении зависят как от отягощенности больных в отношении «классических» факторов риска, так и от многососудистого коронарного поражения с развитием хронического коронарного синдрома.

1.2.2 Технические аспекты процедуры реваскуляризации

Расширение возможностей ЧКВ и выполнение технически сложных вмешательств послужило поводом для разработки критериев «комплексной» коронарной анатомии, которые могли бы предсказывать исходы эндоваскулярного лечения (в первую очередь – развитие тромбоза стента) [29, 100, 132]. Регистры в Дании и в Берне были одними из первых, предложивших критерии сложной («комплексной») коронарной анатомии, наличие которых достоверно ассоциировалось с ССС (ОР 3,07; 95% ДИ 2,43-3,89), ИМ в зоне целевого сосуда (ОР 1,92; 95% ДИ 1,54-2,39) и тромбозом ранее установленного стента (ОР 1,71; 95% ДИ 1,10- 2,65) [140]. Определенными ограничениями были одноцентровый характер данных наблюдательных исследований, а также использование различных типов стентов старых конструкций – как голометаллических, так и с лекарственным покрытием.

Наиболее полные критерии «комплексного» вмешательства были опубликованы в 2016 году, когда при объединении результатов 6 крупных РКИ выделили следующие ангиографические факторы риска: трёхсосудистое поражение, имплантация ≥ 3 стентов за одно вмешательство, бифуркационное стентирование, протяженное стентирование (протяженность имплантированных стентов >60 мм) или вмешательство на хронической окклюзии [62]. Среди 9577 включенных в исследование больных, 17,5% были подвергнуты комплексному ЧКВ с использованием в 80% случаев стентов последнего поколения. Исследование показало, что риск ишемических осложнений зависел от суммы имевшихся критериев комплексного вмешательства, а наибольшее влияние на прогноз оказало выполнение бифуркационного стентирования. Подобный анализ имел очевидную практическую направленность: в современных рекомендациях, посвящённых ЧКВ, однозначно не рекомендуется стентирование бифуркационного поражения, равно как и рутинные попытки реканализации окклюзированных коронарных артерий [88]. Правильность разработанных критериев была подтверждена и позже – в современном регистре e-Ultimaster от 2020 года: 27%

ишемических исходов приходились на долю пациентов с комплексным ЧКВ. У больных с комплексным ЧКВ в анамнезе отмечалась высокая частота повторных вмешательств, связанная с рестенозом установленного стента (7,5% против 4,5%) и стентированием бифуркационного поражения (20,3% против 8,6%) [106].

Кроме простой панели ангиографических факторов риска, были предприняты попытки отразить сложность коронарной анатомии с помощью валидированных шкал, исходной задачей которых был выбор самого способа реваскуляризации – ЧКВ или КШ. Пятилетнее наблюдение раннего исследования SYNTAX показало преимущество от реваскуляризации в группе КШ по влиянию на ССС (ОР 9,6 против 5,8; 95% ДИ 1,13-2,31; $p=0,008$) [124]. Причем основной вклад в ССС внесло развитие ИМ в группе ЧКВ: кривые выживания разошлись, начиная с первого года наблюдения, в то время как по другим факторам риска отличий не наблюдалось. Анализ подгрупп показал высокую частоту внезапной ССС у пациентов с высоким баллом (≥ 23) по шкале SYNTAX в группе ЧКВ (ОР 5,09; 95% ДИ 1,46-17,71; $p=0,011$) [104]. Кроме того, в группе ЧКВ независимым предиктором стала неполная реваскуляризация миокарда, СД, требующий медикаментозной терапии, и дисфункция левого желудочка.

Дальнейшая эволюция ангиографической шкалы SYNTAX привела к включению в нее клинических факторов риска (шкала SYNTAX II), в частности – периферического атеросклероза, что повысило ценность в отношении прогнозирования исходов реваскуляризации [56]. Обе хорошо валидированные шкалы SYNTAX и SYNTAX II имели общий недостаток в виде оценки коронарной анатомии только до проведения ЧКВ или КШ. В дальнейшем улучшить прогностическую ценность шкал пытались за счёт оценки полноты проведенной реваскуляризации, заключающейся в оценке остаточного/резидуального балла по шкале SYNTAX [60]. Результаты исследования продемонстрировали, что выполнение ЧКВ у больных с исходно сложной коронарной анатомией не только может приводить к неоптимальному эффекту от процедуры, но и являться независимым предиктором ишемических исходов.

Резюмируя изложенные выше данные об исходах после процедур реваскуляризации миокарда, уместно остановиться на термине «комплексной ИБС». Данный термин впервые занял официальные позиции в рекомендациях Европейского общества кардиологов в 2020 году и затем сохранил положение в рекомендациях 2023 года [49, 88]. Как отмечают эксперты, суждение о «комплексной ИБС» в известной степени индивидуально и основано на данных анамнеза, факторах риска ТО и коронарной анатомии. Многие из этих факторов определяют показания и выбор методов плановой реваскуляризации, наиболее оптимальных с позиций влияния на симптомы стенокардии и улучшения прогноза (таблица 1).

Таким образом, реваскуляризация миокарда не решала всех проблем «комплексной ИБС». Высокий риск ТО, сохраняющийся несмотря на восстановление коронарного кровотока, свидетельствует о целесообразности длительного использования активных режимов антитромботической терапии, отличающихся от рутинного назначения АСК. Более подробно вопросы многокомпонентной антитромботической терапии, назначаемой в связи с реваскуляризацией миокарда, будут об обсуждаться в следующих разделах.

Таблица 1. - Выбор оптимального метода реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС (резюме российских и международных рекомендаций). Адаптировано из [12, 88, 111]

Рекомендации	Российские	Европейские	Американские
Влияние на прогноз	<ul style="list-style-type: none"> – поражение ствола ЛКА >50%/проксимальный стеноз ПНА >50% – двух и трехсосудистое поражение со стенозами >50% и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ \leq 35%), большая площадь переходящей ишемии миокарда при нагрузочном стресс-тестировании (>10% площади ЛЖ) – ФРК <0,80, МРК <0,89; стенозе >90%/стеноз > 50% в единственной сохранной коронарной артерии (при наличии задокументированной ишемии миокарда) 	<ul style="list-style-type: none"> – поражение ствола ЛКА >50%/проксимальный стеноз ПНА >50%, двух и трехсосудистое поражение со стенозами >50% и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ \leq 35%) – большая площадь переходящей ишемии миокарда при нагрузочном стресс-тестировании (>10% площади ЛЖ) – ФРК <0,80, МРК <0,89; стенозе >90%), стеноз >50% в единственной сохранной коронарной артерии (при наличии задокументированной ишемии миокарда) 	<ul style="list-style-type: none"> – диффузное поражение КА и ФВ ниже 35% (1б), 35-50 (2аб) – гемодинамически значимый стеноз ЛКА (1б для КШ, если возможно ЧКВ как альтернатива-2аб). – сохранная ФВ, 3 значимых стеноза не менее 70% от диаметра сосуда, не включающего проксимальный отдел ЛКА
Симптомы	<ul style="list-style-type: none"> – гемодинамически значимое стенозирование КА (по данным нагрузочных стресс-тестов и/или измерения ФРК) – ограничение физической активности стенокардией или ее эквивалентами, несмотря на ОМТ 	<ul style="list-style-type: none"> – гемодинамически значимое стенозирование КА (по данным нагрузочных стресс-тестов и/или измерения ФРК) – наличие ограничивающей физическую активность стенокардии или ее эквивалентов, несмотря на ОМТ 	<ul style="list-style-type: none"> – Рефрактерная стенокардия по отношению к проведению ОМТ и ангиографически и/или ФРК значимый стеноз, удовлетворяющий по техническим аспектам реваскуляризации миокарда.

Продолжение таблицы 1

Рекомендации	Российские	Европейские	Американские
Выбор метода реваскуляризации			
КШ	<ul style="list-style-type: none"> – поражение ствола ЛКА с баллом по шкале SYNTAX>32 – многососудистое поражение с баллом по шкале SYNTAX 23-32 	<ul style="list-style-type: none"> – сахарный диабет, ФВ менее 35% – высокий риск кровотечений при приеме ДАТТ, диффузный рестеноз ранее установленного стента, многососудистое поражение КА с SYNTAX больше 23 баллов – достижение неполной реваскуляризации методом ЧКВ, выраженный кальциноз КА, – патология восходящей аорты, требующая оперативного вмешательства, сопутствующие кардиохирургические вмешательства (эндартэректомия сонных артерий, замена клапана открытым способом) 	<ul style="list-style-type: none"> – многососудистое поражение КА и выраженная сердечная недостаточность с ФВ <35%) – многососудистое поражение КА и умеренно сниженная ФВ 35%–50% – выраженный стеноз ЛКА с созданием ЛВГА шунта – сохранная ФВ + трёхсосудистое поражение больше 70% от диаметра сосуда (с или без проксимального отдела ЛКА) – диффузное поражение КА (любой вид реваскуляризации по сравнению с консервативной тактикой улучшает прогноз путем снижения частоты ССС, внеплановой реваскуляризации миокарда и спонтанных ИМ) – значимый стеноз проксимального отдела ЛКА и SYNTAX больше 33

Продолжение таблицы 1

Рекомендации	Российские	Европейские	Американские
– Выбор метода реваскуляризации			
ЧКВ	<ul style="list-style-type: none"> – Одно- или двухсосудистое поражение без проксимального стеноза ПНА – Однососудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА – Двухсосудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА – Поражение ствола ЛКА с низким баллом по шкале SYNTAX (0-22) – Наличие СД 	<ul style="list-style-type: none"> – Наличие тяжёлой сопутствующей патологии (не отражено в шкалах) – Пожилой возраст/хрупкость/продолжительность жизни менее 10-15 лет – Ограниченная мобильность и условия, влияющие на процесс реабилитации – Многососудистое поражение с SYNTAX 0-22, невозможность создания оптимальных шунтов/неполная реваскуляризация при КШ – Выраженная деформация грудной клетки/сколиоз/выраженный кальциноз аорты – Последствия воздействия лучевого излучения на грудную клетку 	<ul style="list-style-type: none"> – у отдельной категории пациентов со значимым стенозом ЛКА, у которых ЧКВ может обеспечить полную реваскуляризацию миокарда одновременно с низким хирургическим риском операции – При диффузном поражении КА любой вид реваскуляризации по сравнению с консервативной тактикой улучшаем прогноз путем снижения частоты ССС, внеплановой реваскуляризации миокарда и спонтанных ИМ.

Примечания: SYNTAX – баллы, отражающие степень атеросклеротического поражения коронарных сосудов; ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, КШ – коронарное шунтирование, ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, ЛЖ – левый желудочек, ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, СД – сахарный диабет, ССС – сердечно – сосудистая смерть, ФВ – фракция выброса, ФРК – фракционный резерв кровотока, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

1.2.3 Современные подходы к назначению антитромботической терапии у больных, подвергаемых плановой реваскуляризации миокарда

Выполнение процедур коронарного стентирования предполагает обязательное назначение ДАТТ, включающей АСК в сочетании с блокатором P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов – клопидогрелом. Назначение ДАТТ после КШ не является обязательным, но допускается рядом действующих рекомендаций, особенно, если речь идет о защите шунтов после операций без искусственного кровообращения [88].

Стандартная продолжительность ДАТТ после плановых ЧКВ со стентированием составляет 6 месяцев, хотя в реальной практике весьма часто сохраняется 12-месячный период приема двух антиагрегантов [111]. В ряде случаев допускается более ранняя отмена одного из антиагрегантов (обычно – АСК). Многочисленные исследования последнего десятилетия показали, что у стабильных больных такой ранний переход на монотерапию клопидогрелом относительно безопасен (даже при комплексной коронарной анатомии) и при этом сопровождается меньшим риском кровотечений [34, 67, 87, 95, 150].

В рекомендациях, касающихся больных стабильной ИБС, такая «альтернативная» стратегия ДАТТ обычно используется при недавних кровотечениях или высоком риске их развития. Ключевые факторы риска кровотечению обсуждаются нами ниже.

Факторы риска кровотечений на фоне ДАТТ

В панели факторов риска, отражающей предрасположенность к развитию кровотечений, традиционно выделяют как клинические, так и лабораторные показатели.

Попытка стратификации риска у больных, нуждающихся в назначении ДАТТ, привела к созданию шкал, оценивающих вероятность развития крупных и клинически значимых кровотечений. Исторически первой являлась шкала DAPT,

основанная только на клинических факторах риска, таких как наличие СД, ИМ или ЧКВ в анамнезе, артериальной гипертензии, периферического атеросклероза, курения в течение последних двух лет, ХСН или впервые выявленной сердечной недостаточности со снижением ФВ до 35% и ниже, а также перипроцедуральных характеристик (ЧКВ при ОКС, установка стента менее 3 мм в диаметре, стентирование венозного шунта) [159].

Дальнейшая эволюция подходов к оценке риска кровотечений привела к созданию новой шкалы - Precise-DAPT (2017 год), имеющей в составе лабораторные показатели (уровень гемоглобина, лейкоцитов), а также учитывающей факт перенесенного спонтанного крупного кровотечения. Анализ данных четырнадцати тысяч пациентов, подвергнутых ЧКВ, показал, что высокий балл PRECISE-DAPT (**PRE**dicting bleeding **C**omplications **I**n patients undergoing **S**tent implantation and **sub**sEquent **D**ual **Anti**Platelet **T**herapy) (≥ 25), относящийся к верхнему терцилю распределения, статистически значимо ассоциировался с увеличением частоты кровотечений [51]. Оценка соотношения пользы и риска различной продолжительности ДАТТ (3-6 мес. или 12-24 мес.) с помощью данной шкалы была выполнена в метаанализе пяти рандомизированных исследований ($n=10\ 081$). Как оказалось, при высоком риске кровотечений (PRECISE-DAPT ≥ 25) оптимальным был более короткий период ДАТТ. И именно это отрезное значение традиционно используется в качестве критерия для сокращения приема двух антиагрегантов.

Еще одна панель факторов риска кровотечений, наиболее часто применяемая в настоящее время, была предложена Академическим исследовательским консорциумом (ARC-HBR-Academic Research Consortium - High Bleeding Risk) в 2019 году [139]. Валидация шкалы продемонстрировала более высокую чувствительность, чем Precise-DAPT (63,8% против 53,1%) и одновременно более низкую специфичность (62,7% против 71,3%) [107]. Данная шкала вошла в соответствующие рекомендации по лечению ОКС в качестве инструмента для принятия решения о сокращении стандартного периода ДАТТ после экстренных ЧКВ. «Универсальность» факторов риска, включенных в данную шкалу,

свидетельствует о том, что и при плановых ЧКВ можно ориентироваться на критерии ARC-HBR.

Все вышеперечисленные шкалы имеют общий недостаток в виде общности факторов риска тромботических и геморрагических осложнений [137]. Соответственно, все шкалы, исходно предназначенные для оценки риска кровотечений, столь же успешно предскажут и ишемические события. Действительно, ещё в рамках Бернского регистра, панель одних и тех же клинических ФР предсказывала развитие любых негативных событий [138]. Тромбозы возникали чаще, нежели, чем кровотечения, таким образом, критерии ARC-HBR имели более сильную связь именно с ТО.

Резюмируя настоящий раздел, следует отметить, что среди всей многочисленной панели тех и иных прогностических маркеров существует, пожалуй, лишь два (спонтанное кровотечение в анамнезе и анемия, отражающая возможную скрытую кровопотерю), предсказывающие исключительно развитие кровотечений и требующие принятия решения о минимизации антитромботической терапии [94]. Во всех остальных случаях сам по себе высокий риск кровотечений, оцениваемый с помощью тех или иных шкал, далеко не всегда приводит к «автоматическому» отказу от различных режимов длительной многокомпонентной антитромботической терапии, направленной на профилактику ТО. Вопросы такого лечения подробно обсуждаются в следующей главе.

1.3 Современные подходы к продлению антитромбоцитарной терапии у больных после плановой реваскуляризации миокарда

В предыдущих разделах были детально обсуждены клинические и ангиографические факторы риска, определяющие исходы больных стабильной ИБС, так как исключительно выбор метода реваскуляризации не может определять прогноз пациентов. **Все вышеизложенное являлось основанием для выбора продлённого приема усиленной комбинации двойной антитромботической терапии, включающей АСК и второй антиагрегант.** Применительно к больным,

подвергнутым реваскуляризации и завершившим стандартный период ДАТТ, речь может во многих случаях идти именно о продленной терапии с использованием преимущественно антиагрегантов.

1.3.1 Двойная антитромбоцитарная терапия с клопидогрелем

Фактически, единственной опцией для пациентов с синусовым ритмом, подвергаемых плановой ЧКВ, является комбинация АСК в дозе 75-100 мг в сутки и блокатора рецепторов P_2Y_{12} , клопидогрела, в дозе 75 мг в сутки.

В прошлом десятилетии сроки приёма ДАТТ после позиционирования стентов с лекарственным покрытием ограничивались в среднем 12 месяцами, а исследования изучали как «укороченные» так и «продленные» варианты такого лечения (целью последних являлась, в первую очередь, профилактика ТО в зоне целевого сосуда, подвергаемого вмешательству) [73]. Мета-анализ 2015 года, объединивший данные десяти исследований, включивших в общей сложности 32 135 пациентов после плановых ЧКВ, не продемонстрировал очевидной пользы от продления ДАТТ, так как совокупная польза от приема терапии была нивелирована соотношением «1 предотвращенный случай тромбоза стента \approx 2,1 эпизода крупного кровотечения» [61].

Основной задачей мета-анализа являлась оценка эффективности и безопасности различной продолжительности ДАТТ у пациентов после ЧКВ. Более 50% включенных в мета-анализ больных перенесли ОКС, а их средний возраст составлял 65 лет. В целом, частота тромбоза стента была невелика и составила 0,9% на терапии от 3 до 6 мес. и 0,5% при продленном лечении (ОР 1,71; 95% ДИ 1,26-2,32; $p=0,001$). Группа продленного лечения получила преимущество по уменьшению частоты ИМ вне зависимости от сосудистого бассейна, подвергнутого вмешательству (ОР 1,39; 95% ДИ 1,20-1,62; $p<0,001$), однако не отмечалось различий по частоте развития инсульта (ОР 0,99; 95% ДИ 0,78-1,24; $p=0,907$). По общей смертности (2,0% против 2,2%; ОР 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01; $p=0,073$) и ССС в частности (1,3% против 1,4%; ОР 0,94; 95% ДИ 0,76-1,15; $p=0,563$)

не было получено статистически значимых различий ($p > 0,05$). Совокупной клинической пользы от продления ДАТТ по сравнению со стандартной продолжительностью терапии тогда не было достигнуто из-за низкой частоты основных прогноз-определяющих негативных исходов в перечисленных исследованиях, неуклонном увеличении числа кровотечений и относительной гетерогенности включенных пациентов. Кроме того, ограничениями приведенного мета-анализа являлось то, что все исследования, кроме ISAR-SAFE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety And Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting), не являлись плацебо-контролируемыми, а также отсутствовала стандартизация в определении негативных исходов.

Одно из крупнейших исследований того времени (DAPT – The Dual AntiPlatelet Therapy study), посвященное поиску оптимальной продолжительности терапии антиагрегантами, подразумевало её продление до 30 месяцев по сравнению с переходом на монотерапию по истечении года наблюдения после плановой ЧКВ у пациентов с низким риском развития кровотечений [101]. В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 9961 пациентов, а продление терапии осуществлялось только у тех, кто перенес первый год наблюдения без любых негативных исходов, способных оказать влияния на дальнейший прогноз. Хотя в исследовании и наблюдалось снижение частоты ИМ, не связанных с тромбозом установленного стента (1,8% против 2,9%; ОР 0,59; $p < 0,001$), но вместе с этим неуклонно возрастала частота крупных кровотечений: 2,5% против 1,6% (ОР 1,61; 95% ДИ 1,21-2,16; $p = 0,001$). Кроме того, в обеих группах были зарегистрированы сопоставимые частоты смерти от всех причин (0,9% против 1,0%; $p = 0,98$), ССС (0,1% в каждой группе, $p = 0,98$) и инсульта (0,8% и 0,9%, $p = 0,32$).

Попытка поиска факторов, связанных с выбором продолжительности ДАТТ с клопидогрелем, привела к проведению субанализа исследования DAPT с учетом «комплексного» характера выполненного вмешательства и оценки его влияния на развитие отдаленных исходов [160]. Исследование продемонстрировало

увеличение частоты всех ТО у пациентов со сложной коронарной анатомией в первые 6-12 месяцев наблюдения (5,3% против 3,5%; $p < 0,001$) и, в особенности, тромбоза стента и/или ИМ (3,9% против 2,4%; $p < 0,001$). В дальнейшем, данный факт уменьшал своё влияние. Возможными ограничениями явилась низкая частота исходов и продление ДАТТ у пациентов, имеющих низкий риск как ишемических, так и геморрагических осложнений.

Для пациентов, перенесших КШ, доказательная база по применению ДАТТ крайне ограничена и была направлена не на предотвращение отдаленных ТО, а на профилактику проходимости венозных шунтов. Исторически первым исследованием, продемонстрировавшим пользу от такого подхода, являлось одноцентровое исследование Gao и соавт [59]. В субанализе исследования ART (Arterial Revascularization Trial), сравнивающего исходы после бимаммарного шунтирования по сравнению со стандартной техникой КШ, назначение ДАТТ ($n=609$, 21% больных) не ассоциировалась со снижением риска ИМ и ИИ через год после КШ [35]. В отличие от ART, субанализ результатов регистра ROOBY (Randomized On/Off Bypass trial), оценивающего как выполнение КШ методом off-pump, так и назначение ДАТТ у этой категории пациентов на срок до года, продемонстрировал снижение 30-дневной летальности в группе ДАТТ с клопидогрелом. Тем не менее, на момент года наблюдения риски между группами были сопоставимы (2,3% на ДАТТ против 4,9% на монотерапии, $p=0,057$) [55].

Пациенты, перенесшие КШ без искусственного кровообращения, в исследовании OPCAB (Off-Pump Coronary Artery Bypass) обладали более высокими значениями остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) и, предположительно, нуждались в персонализации терапии с назначением ДАТТ [161]. Исследование CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures), дизайн которого предусматривал персонафицированный подход к назначению ДАТТ, сопряженный с определением аллельных вариантов носительства CYP19* ($n=300$), продемонстрировал снижение частоты окклюзии венозного трансплантата (7,4% против 13,1%; $p=0,04$) [97]. Кроме того, резистентность к антиагрегантам являлась независимым предиктором окклюзии

трансплантата в ранний послеоперационный период (ОР 3,6; 95% ДИ 2,5-6,9; $p < 0,001$), а прием ДАТТ являлся независимым предиктором сохранности трансплантата (ОР 5,1; 95% ДИ 1,4-16,3; $p < 0,01$).

Таким образом, доказательная база применения ДАТТ у пациентов после КШ ограничивается рядом небольших РКИ, но при этом продление ДАТТ не сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений (ОР 1,31; 95% ДИ 0,81-2,10; $p = 0,27$). Кроме того, мета-анализ 2015 года, объединяющий основные рандомизированные клинические исследования, посвященные приему ДАТТ после КШ среди 4887 пациентов, показал, что возобновление ДАТТ (у пациентов после недавнего ИМ) или его назначение впервые с применением даже более активных ингибиторов P_2Y_{12} (prasugrela или тикагрелора) снижает смертность от всех причин на 50% [142].

Резюмируя исследования ДАТТ с клопидогрелом, назначаемым после реваскуляризации миокарда, следует констатировать тот факт, что продление такого лечения ассоциируется с уменьшением частоты ТО (по крайней мере, для стентов первого поколения), улучшением проходимости венозных шунтов, а также со снижением риска любых атеротромботических событий, прежде всего, ИМ. Таким образом, речь идет о положительном влиянии на атеротромботический процесс в целом.

На сегодняшний день опция клопидогрела в составе длительной ДАТТ продолжает сохранять свои позиции, в том числе благодаря доступности и низкой стоимости препарата. Например, в регистрах EPICOR (long-term follow-up of antithrombotic management patterns In acute CORonary syndrome patients) Азия ($n = 12\ 922$) и EPICOR Испания ($n = 782$) у более 50% пациентов медиана продолжительности ДАТТ составила 23,6 месяцев [33, 166]. По истечении 2 лет наблюдения около 62% находились на терапии АСК и клопидогрелом среди регистра EPICOR Азия, а относительный риск развития основных прогноз-неблагоприятных исходов (смерть, ИМ, ИИ) был значительно ниже в группе продления ДАТТ свыше 12 месяцев (скорректированный ОР 0,39).

1.3.2 Двойная антитромбоцитарная терапия с тикагрелором

Высокая эффективность тикагрелора, продемонстрированная у больных с ОКС, способствовала организации исследований с этим препаратом, направленных на длительную вторичную профилактику атеротромботических исходов у больных стабильной ИБС.

Очевидными кандидатами для продления ДАТТ с использованием тикагрелора являлись больные, перенесшие ИМ давностью от одного до трёх лет [41]. В рамках текущего диссертационного исследования интерес представляют два субанализа исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin - Thrombolysis In Myocardial Infarction), один из которых был выполнен у больных, подвергнутых коронароангиографии и реваскуляризации, а другой – у больных с распространённым атеросклеротическим поражением.

Пациенты, перенесшие реваскуляризацию коронарных артерий в анамнезе, показали более низкую частоту ишемических событий по сравнению с группой, находящейся на монотерапии АСК (7,0% против 8,0%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,75–0,96) [36]. В подгруппе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (59,4%) тикагрелор ассоциировался со снижением частоты комбинированной конечной точки (7,94% по сравнению с 9,37%; ОР 0,82; $p=0,004$) и, в частности, ИМ (6,02% против 7,67%; ОР 0,76; $p<0,0001$), включая 36% снижение риска ССС (ОР 0,64; 95% ДИ 0,48-0,85; $p=0,002$) [32]. В подгруппе пациентов с периферическим атеросклерозом в течение трёхлетнего наблюдения было показано четырёхкратное снижение риска развития основных неблагоприятных исходов (4,1%; 95% ДИ 1,07%-9,29%) по сравнению с пациентами без периферического атеросклероза (1,0%; 95% ДИ 0,14%-1,9%). Наибольшую эффективность среди пациентов с МФА показала дозировка 60 мг, приём которой ассоциировался в большей степени со вкладом в снижение ССС (ОР 0,47; 95% ДИ 0,25-0,86; $p=0,014$), в результате которого отмечалось снижение и смертности от любых причин (ОР 0,52; 95% ДИ 0,32-0,84; $p=0,0074$) [42].

Еще одно исследование – THEMIS (The Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in DiabEtes Mellitus Patients Intervention Study) включало больных ИБС без ишемических событий в анамнезе, но имевших дополнительный ФР – СД 2, требующий медикаментозной терапии (средняя продолжительность заболевания составила около 10 лет) [131]. 58% в этом исследовании ранее перенесли ЧКВ (медиана от проведения ЧКВ до включения составила 3,3 года, ИКР [1.5; 6.6] лет) и именно эта подгруппа получила наибольшую выгоду от длительной терапии тикагрелором. Частота тромботических исходов снизилась на 15% (7,3% против 8,6%; ОР 0,85; 95% ДИ 0,74–0,97; $p=0,013$), при этом наибольшую выгоду получили те пациенты, которым были имплантированы ранее стенты с лекарственным покрытием (ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,94; $p=0,008$) [39]. Как и в исследовании PEGASUS TIMI 54, назначение тикагрелора сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений (2,0% против 1,1%; ОР 2,03; 95% ДИ 1,48–2,76; $p<0,0001$). Тикагрелор снижал не только тромботические исходы, ассоциированные с коронарным сосудистым бассейном, но и уменьшал частоту тромбоза артерий нижних конечностей (1,6% против 1,3%; ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,022$) со статистически значимым снижением потребности в проведении реваскуляризации периферического бассейна (ОР 0,79; 95% ДИ 0,62–0,99; $p=0,044$) и возникновения острой ишемии конечностей (ОР 0,24; 95% ДИ 0,08–0,70; $p=0,009$) [43].

Основываясь на этих результатах, можно предположить, что оптимальный баланс эффективности и безопасности будет достигнут при добавлении тикагрелора к АСК у пациентов с СД и ЧКВ в анамнезе, которые хорошо переносят антиагрегантную терапию и имеют как высокий риск ишемических осложнений, так и низкий риск кровотечений.

Доказательной базой эффективности применения тикагрелора у пациентов после КШ является небольшое исследование DACAB (The Different Antiplatelet Therapy Strategy After Coronary Artery Bypass Graft Surgery), включающее 500 пациентов [164]. Исследование сравнивало три режима антиагрегантной терапии: ДАТТ и монотерапию АСК и тикагрелором по отдельности. Было показано, что комбинированная терапия тикагрелором и АСК сохраняла проходимость

установленного шунта из подкожной вены с большей частотой по сравнению с группой монотерапии АСК (88,7% против 76,5%; $p=0,0006$). При этом, применение двух антиагрегантов не сопровождалось увеличением частоты крупных кровотечений.

1.3.3 Оптимальные кандидаты для продления двойной антитромбоцитарной терапии (клинический «портрет» больного)

В большинстве исследований последних лет учитывались клинические и ангиографические показатели, так или иначе характеризующие распространенность атеросклеротического поражения – как коронарного, так и периферического. Как следует из приведенной таблицы 2, различные проявления распространенного атеросклероза закономерно обуславливают потребность в добавлении к АСК второго антитромботического препарата.

Таблица 2. – Факторы высокого ишемического риска, обуславливающие потребность в длительной многокомпонентной антитромботической терапии.

Адаптировано из [2]

Клинические факторы риска	Ангиографические факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> – Сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения – Повторные ИМ – Комплексная ИБС – Многососудистая ИБС – Раннее развитие (<45 лет) или агрессивное течение ИБС (новое поражение в течение 2-летнего периода) 	<ul style="list-style-type: none"> – Имплантировано не менее трех стентов – Не менее трех сегментов артерий – Общая длина стентов >60 мм – Тромбоз стента в анамнезе на фоне антитромботической терапии

Продолжение таблицы 2

Клинические факторы риска	Ангиографические факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> – Сопутствующее системное воспалительное заболевание (например, аутоиммунные заболевания, хронический артрит) – Распространённый атеросклероз (ИБС + периферический атеросклероз) – ХБП с СКФ 15-59 мл/мин/1,73 м² 	<ul style="list-style-type: none"> – Сложная реваскуляризация (ствол левой коронарной артерии, бифуркационное стентирование с имплантацией ≥ 2 стентов, хроническая тотальная окклюзия, стентирование последнего открытого сосуда)

«Интегральный» подход, использовавшийся экспертами в формировании панели факторов риска, реализовался и в отношении выбора второго компонента антитромботического лечения (таблица 3). Для тиенопиридинов, в первую очередь – клопидогрела, ключевым условием назначения являлось выполнение реваскуляризации миокарда (ЧКВ) и низкий риск кровотечений, определяемый на основании удовлетворительной переносимости ДАТТ и валидированных шкал.

Таблица 3. – Варианты многокомпонентной антитромботической терапии, применяющиеся как продленная терапия для профилактики отдаленных ишемических у пациентов с критериями высокого ишемического риска. Адаптировано из [46]

Лекарство	Клопидогрел 75 мг/сутки (DAPT)	Прасугрел 10 мг/сутки (DAPT)	Тикагрелор 60 мг/2 р. сутки (PEGASUS-TIMI 54, THEMIS)	Ривароксабан 2,5 мг/2 р. сутки (COMPASS)
Показания	<p>–ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием</p> <p>–Отсутствие исходов за 12 мес. наблюдения (ИМ, инсульт, повторной реваскуляризации, тромбоза стента, крупных и клинически значимых кровотечений)</p>	<p>–ЧКВ с установкой стента с лекарственным покрытием</p> <p>–Отсутствие исходов за 12 мес. наблюдения (ИМ, инсульт, повторной реваскуляризации, тромбоза стента, крупных и клинически значимых кровотечений)</p>	<p>–Перенесенный ИМ не более 1-3 лет назад</p> <p>–Один из дополнительных факторов риска:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪возраст: 65 лет и старше ▪СД на терапии ▪повторный ИМ (более года назад) ▪≥ 2 КА со стенозом более 50% основного русла, ветвей первого порядка или шунта ▪ХБП с СКФ <60 мл/мин 	<p>–Наличие ИБС и/или периферический атеросклероз и возраст старше 65 лет</p> <p>–Если возраст <65 лет: атеросклероз не менее 2-х КА или 2-х дополнительных ФР:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪курение в анамнезе ▪сахарный диабет ▪ХБП с СКФ <60 мл/мин ▪нелакунарный ИИ \leq одного месяца до включения ▪ХСН

Продолжение таблицы 3

Лекарство	Клопидогрел 75 мг/сутки (DAPT)	Прасугрел 10 мг/сутки (DAPT)	Тикагрелор 60 мг/2 р. сутки (PEGASUS-TIMI 54, THEMIS)	Ривароксабан 2,5 мг/2 р. сутки (COMPASS)
Противопоказания	<ul style="list-style-type: none"> –Плановое хирургическое вмешательство, связанное с пропуском ДАТТ –Одновременная имплантация голометаллических и покрытых стентов –Изменение дозировки или препарата в течение 6 мес. от включения –ЧКВ в течение 6 недель после включения в исследование –Потребность в антикоагулянтах 	<ul style="list-style-type: none"> –Плановое хирургическое вмешательство, связанное с пропуском ДАТТ –Одновременная имплантация голометаллических и покрытых стентов –Изменение дозировки или препарата в течение 6 мес. от включения –ЧКВ в течение 6 недель после включения в исследование –Потребность в антикоагулянтах 	<ul style="list-style-type: none"> –Плановая реваскуляризация любого сосудистого бассейна –Плановый прием АТТ –ВЧК/ИИ в анамнезе, ЖКК менее 6 мес назад –Крупное оперативное вмешательство менее 30 дней назад –КШ не менее 5 лет назад (без развития ИМ после него) –Высокий риск кровотечений, заболевания, оказывающие самостоятельное влияние на прогноз 	<ul style="list-style-type: none"> –Высокий риск кровотечений –Инсульт менее 1 мес. назад –Лакунарный или геморрагический инсульт в анамнезе –Терминальная ХСН –СКФ <15 мл/мин –ДАТТ или другая АТТ –Заболевания, оказывающие самостоятельное влияние на прогноз

Примечания: ВЧК – внутричерепное кровоизлияние, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИИ – ишемический инсульт, ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, КШ – коронарное шунтирование, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССО – сердечно – сосудистые осложнения, ФР – фактор риска, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Мы уже говорили о сложностях стратификации риска ишемических и геморрагических осложнений. Можно полагать, что обсуждавшиеся выше подходы, основанные исключительно на клинических показателях, во многом исчерпали себя. Персонализация терапии может быть оптимизирована путем включения в прогностические модели различных лабораторных тестов, направленных, в частности, на оценку действия антитромботических препаратов.

Возможности персонализации антитромботической терапии на основе лабораторных маркёров обсуждаются ниже.

1.4 Лабораторные маркеры, используемые для улучшения стратификации риска развития негативных исходов после плановой реваскуляризации миокарда

1.4.1 Оценка действия клопидогрела

Клопидогрел представляет собой пролекарство, требующее двухэтапного метаболизма в печени для превращения в активную изоформу с помощью окисления цитохромом P450 (CYP) [68]. Полученный тиоловый метаболит необратимо ингибирует P₂Y₁₂ рецептор к аденозиндифосфату (АДФ) на мембране тромбоцитов, обеспечивая антиагрегантные свойства препарата. Скорость обмена клопидогрела, равно как и степень антитромбоцитарного действия зависят от множества клинических факторов, а также от приема лекарств, имеющих общий с клопидогрелом путь обмена через ферментные системы печени [21]. Кроме того,

имеет значение и генетически предопределенная активность цитохромов, прежде всего – CYP2C19, играющего наибольшую роль в метаболической биотрансформации препарата. В настоящее время описано носительство полиморфных аллелей гена CYP2C19, кодирующих образование фермента со сниженной (CYP2C19*2 и *3) или, наоборот, с усиленной функцией (CYP2C19*17) [91, 103, 125, 126]. В зависимости от наличия данных аллелей больные характеризуются значительной межиндивидуальной вариабельностью эффектов клопидогрела, которая может реализовываться как недостаточным предотвращением ТО, так и повышенной склонностью к кровотечениям.

Исторически первым тестом для исследования функциональных свойств тромбоцитов являлась оптическая агрегатометрия, заключающаяся в анализе изменения светопропускания богатой тромбоцитами плазмы при внесении в неё индукторов агрегации. Метод, разработанный в начале 60-х гг. XX века, имеет ряд недостатков: 1) длительный и трудоемкий преаналитический этап; 2) величина светопропускания зависит не только от степени агрегации, но и от конструкции приборов – длина волны, ширина оптического луча, диаметр кюветы и расстояние от кюветы до фотодетектора. Несмотря на трудоёмкость выполнения, возможностей теста оказалось достаточно для установления связи между величиной агрегационных ответов на фоне лечения (ОРТ) и исходами, определяющими прогноз (тромбозами и кровотечениями) [116]. В обсуждаемый период времени в первую очередь обращали внимание на ТО, риск которых возрастал по мере увеличения ОРТ.

Дальнейшая эволюция подходов, направленных на оценку ингибирования функции тромбоцитов, была связана со снижением трудоемкости методик, обеспечением возможности быстрого получения результата, а также со стандартизацией тестов, позволяющей установить «отрезные значения» целевого диапазона ОРТ, которых следовало добиваться на фоне приема лекарств.

В таблице 5 представлена сравнительная характеристика тестов, использовавшихся в крупных рандомизированных исследованиях и регистрах и одобренных экспертными организациями для использования в клинической

практике. Однако тесты, представленные в таблице 4, не являются идентичными и отражают разные (пато)физиологические механизмы активации тромбоцитарного звена гемостаза. Их непосредственных сопоставлений не было, на сегодняшний день не существует единого мнения, какому из тестов следует отдавать предпочтение.

Тем не менее, согласно мнению международных экспертов, в рутинной клинической практике стоит использовать один из двух современных методов диагностики – Multiplate Analyzer и VerifyNow P₂Y₁₂, обеспечивающих быстрое и относительно нетрудоемкое получение результатов, а также имеющих предсказуемый стандартизованный целевой диапазон отрезных значений.

При попытках модификации ДАТТ на основании результатов ОПТ в ряде исследований конца прошлого десятилетия клинической пользы от персонификации ДАТТ обнаружено не было. В качестве возможных причин называют как неверно выбранный целевой интервал ОПТ (исследование GRAVITAS), так и относительно невысокую частоту исходов (ARCTIC, TRIGGER-PCI). Регистры, представляющие реальную клиническую практику и включавшие более тяжелых больных (MADONNA, ISAR-HPR, PECS), показали, что подобная тактика может иметь право на существование, несмотря на сложность и высокую стоимость функционального тестирования.

В сравнении с данными функциональных методов оценки агрегационного эффекта клопидогрела, скорость обмена клопидогрела достаточно жестко предопределена и зависит в первую очередь от носительства полиморфных аллелей гена CYP2C19, кодирующих образование фермента с различной степенью активности. Ключевые фармакогенетические исследования, выполненные около 15 лет назад Mega и соавт. и Sibbing и соавт., убедительно продемонстрировали связь носительства вариантов гена CYP2C19*2 и *3 с развитием ТО, как после неотложных, так и после плановых ЧКВ [103, 126].

Таблица 4. – Характеристика тестов функциональной оценки агрегационного эффекта блокаторов P₂Y₁₂-рецепторов тромбоцитов [14].

Метод измерения OPT	Характеристика метода	«Терапевтическое окно» OPT	Исследования, которые использовали данную методику
VerifyNow P ₂ Y ₁₂	Измерение светопропускания при связывании тромбоцитов, активированных АДФ, с микрочастицами, покрытыми фибриногеном. Результат представляется в условных единицах (у.е.) реактивности (PRU).	85 - 208 PRU	GRAVITAS [114], ARCTIC[48], TRIGGER-PCI [135], ANTARCTIC [47]
Multiplate Analyzer	Полуавтоматический импедансный агрегометр, имеющий 6 каналов для проведения основных тестов на агрегацию тромбоцитов. Результат в условных единицах (U).	18 - 46 U	TROPICAL-ACS [128], MADONNA [129], ISAR-HPR [102], PECS [26]
VASP	Фосфопротеин, стимулирующий вазодилатацию, степень фосфорилирования которого прямо зависит от активности рецептора P ₂ Y ₁₂ . Результат выражен в индексе реактивности (PRI) в процентах.	16 - 50 % PRI	Bonello и соавт. [44], Wang и соавт. [149], TRITON-TIMI 38 [25]

Продолжение таблицы 4

Метод измерения ОРТ	Характеристика метода	«Терапевтическое окно» ОРТ	Исследования, которые использовали данную методику
TEG platelet mapping	Тромбоэластография с картированием тромбоцитов оценивает влияние добавления арахидоновой кислоты и/или АДФ на изменение эластичности сгустка в процессе свертывания цельной крови. Результат выражен в максимально зарегистрированной амплитуде в мм.	31 - 47 мм	CREATIVE [133]

Примечания: АДФ – аденозиндифосфат

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2022. – №. 4. – С. 5-15.»

Данный факт послужил основанием для внесения Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов дополнений в инструкцию к препарату сведений, указывающих на зависимость антиагрегантного действия клопидогрела от генотипа изофермента CYP2C19 [85]. Допускалась возможность фармакогенетического тестирования для оценки действия препарата.

Упомянутые выше исследования использовали традиционные методы генетического анализа, ограничениями которых являлось инвазивное получение материала (забор венозной крови), дополнительная стадия электрофореза дезоксирибонуклеиновой кислоты и отсроченное получение результата. Все это не позволяло врачам быстро модифицировать антитромбоцитарную терапию, делая генотипирование малоприменимым в наиболее важных ситуациях – при раннем лечении ОКС. Совершенствование методов генетического анализа привело к появлению автоматических и полуавтоматических приборов, позволяющих с высокой скоростью получить результат (например, StepOnePlus и Spartan RX).

Внедрение экспресс-методов в клиническую практику позволило применить персонализированный подход прежде всего в острых ситуациях. Для пациентов с ОКС в исследовании RAPID GENE (**Re**Assessment of **Anti-Platelet** Therapy Using an **InD**ividualized Strategy Based on **GEN**etic **E**valuation) была показана связь аллельных вариантов CYP2C19* с неоптимальными значениями ОПТ [121]. Однако объём этого пилотного проекта оказался недостаточным для оценки влияния модификации лечения на клинические исходы – тромбозы и кровотечения, частота которых была низкой.

«Таким образом, результаты наиболее известных исследований и регистров середины прошлого десятилетия, изучавших целесообразность лабораторного тестирования (ОПТ или фармакогенетика) у больных, получавших клопидогрел, оказались весьма разноречивыми. Тем не менее, на момент завершения этих исследований стало ясно, что обсуждаемая проблема резистентности к клопидогрелу имеет наибольшее значение у больных с высоким риском коронарных осложнений (прежде всего, ОКС, включая случаи инвазивного лечения)» [14].

В последние годы интерес к лабораторному тестированию действия блокаторов P_2Y_{12} рецепторов тромбоцитов возрос. Однако в фокусе внимания оказались не тромбозы, а кровотечения [99, 109, 115]. В условиях применения современных антиагрегантов и стентов с лекарственным покрытием стала активно обсуждаться возможность перехода с более активных препаратов на клопидогрел (деэскалация терапии) спустя то или иное время от момента индексного события. «В связи с весьма вариабельной чувствительностью к клопидогрелу, о чем было сказано выше, дополнительной гарантией успеха деэскалации может являться лабораторное подтверждение адекватной реакции на данный препарат.

Первый успешный опыт такой «контролируемой» деэскалации был связан с исследованием TROPICAL – ACS в 2018 году» [14]. Все больные получали начальную терапию праугрелом, а назначение клопидогрела допускалось в случае адекватного подавления функции тромбоцитов ($\text{Multiplate} \geq 46$ у.е. агрегации) [128].

Позже было опубликовано два крупных исследования: POPular Genetics и TAILOR-PCI (Tailored Antiplatelet Initiation to Lessen Outcomes Due to Decreased Clopidogrel Response after Percutaneous Coronary Intervention). Оба исследования, аналогично TROPICAL-ACS, изучали подход к управляемой модификации терапии, однако решение о смене антиагреганта основывалось не на ОПТ, а на информации об аллельных вариантах гена $CYP2C19^*2$ и $*3$. В целом, можно было говорить о том, что контролируемый переход на клопидогрел не сопровождался увеличением риска тромбозов, но при этом был выгоден с позиций предотвращения не крупных кровотечений.

Таким образом, клопидогрел (при условии адекватной чувствительности к нему) может оказаться безопасной и эффективной альтернативой новым блокаторам P_2Y_{12} . Такая точка зрения нашла подтверждение в метаанализе. Galli M. и соавт., объединившем 61 898 больных, в том числе с инвазивным лечением ОКС [58]. «Новые блокаторы P_2Y_{12} , прежде всего, прасугрел, ожидаемо оказались более эффективными в отношении предотвращения ишемических событий, но увеличивали риск кровотечений. Использование персонализированного подхода

ассоциировалось со снижением риска всех ишемических событий на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,65–0,98). Достоверного прироста геморрагических осложнений при этом обнаружено не было (ОР 1,22; 95% ДИ 0,96–1,55)» [14].

В настоящее время лабораторная оценка действия клопигрела в действующих экспертных документах рассматривается в первую очередь применительно к де-эскалации лечения ингибиторами рецепторов P_2Y_{12} , которая может быть проведена спустя некоторое время после инвазивного лечения ОКС. Она может осуществляться на основании клинического суждения или под контролем функции тромбоцитов / генотипирования CYP2C19, (рекомендации Европейского кардиологического сообщества (ЕКО) по лечению ОКС без подъема сегмента ST, 2020 г, класс IIb, уровень доказательности A) [50]. На текущий момент в российских рекомендациях по лечению ОКС, опции лабораторного контроля де-эскалации нет [1]. По не вполне понятным причинам лабораторный контроль де-эскалации был исключен и из обновленных Европейских рекомендаций 2023 года [46]. Тем не менее, ориентируясь на представленную выше доказательную базу, было бы вполне разумным сохранить данные опции, принимая во внимание профиль риска пациента и наличие соответствующих технических возможностей конкретного лечебного учреждения.

В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS 2017 г.) тестирование функции тромбоцитов может быть рассмотрено для принятия решения о сроках кардиохирургического вмешательства (класс доказательности IIb, уровень B) [130]. Такая тактика наилучшим образом применима в отношении больных с плохой комплаентностью к лечению, а также в отношении больных, находящихся в бессознательном состоянии (иначе говоря, когда точное время прекращения терапии неизвестно). Аналогичная позиция отражена в рекомендациях по проведению некардиохирургических операций (ESC совместно с EACTS 2022 г.) [66].

В сравнении с острыми формами ИБС, действующие клинические рекомендации по стабильной ИБС и реваскуляризации миокарда (как Европейские, так и Российские) не предусматривают дополнительной лабораторной оценки

действия антиагрегантов. Основным аргументом отказа от персонификации терапии является невысокий риск любых исходов, и, соответственно, невозможность ожидать какой-либо дополнительной пользы при изменении лечения [4].

Данный подход носит, во многом, унифицированный характер и, вероятно, не может быть экстраполирован на всех больных. Действительно, группа больных, подвергаемых плановой реваскуляризации миокарда, весьма гетерогенна, в особенно пациенты, имеющие распространенное атеросклеротическое поражение. Можно полагать, что при высоком риске ТО, определяемом «бременем» клинических и ангиографических факторов риска (см. главу 1.2), контроль терапии клопидогрелом будет требовать особого внимания. Именно такая точка зрения отражена в согласительном документе Европейских и Североамериканских экспертов, посвященном персонификации антитромботической терапии в 2019 году [127]. По мнению экспертов, смена клопидогрела на более активный антиагрегант, основанная на получении высоких показателей ОРТ или носительстве аллелей CYP2C19*2/*3, не рекомендована как рутинная практика, однако может быть рассмотрена, в том случае, когда риск ТО превышает риск кровотечений» [14].

Заметим, что все ранние рекомендации так или иначе касающиеся персонификации плановой ДАТТ, охватывали ближайшие нескольких месяцев от момента реваскуляризации. Появление опций длительного многокомпонентного лечения, включающего в том числе клопидогрел, заставляет вновь вернуться к проблеме лабораторного контроля. Логично предположить, что избыточная активность клопидогрела может увеличить частоту кровотечений, являющихся основной проблемой продленного лечения, а снижение чувствительности к клопидогрелу в свою очередь не обеспечит должного защитного эффекта у больных с высокой вероятностью развития ишемических исходов, какие и являются основными кандидатами для продления терапии. Все эти крайне актуальные вопросы пока не нашли отражения ни в действующих рекомендациях, ни в клинических испытаниях и регистрах.

1.4.2 GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки-15)

GDF-15 является одним из представителей суперсемейства TGF- β . В норме GDF-15 экспрессируется преимущественно в плаценте и предстательной железе, но под влиянием различных стимулов его экспрессия может значительно усиливаться во многих тканях. Отмечается повышение уровня GDF-15 в крови при стрессе, гипоксии или системном воспалении, у людей с ожирением из-за его продукции клетками подкожной жировой клетчатки (играет роль адипокина) [145]. Высокая концентрация GDF-15 в плазме крови может отмечаться при наличии ХБП, в том числе диабетической нефропатии.

GDF-15 как положительно, так и отрицательно влияет на развитие гипертрофии миокарда через Smad-пути, а также может регулировать лейкоцитарную миграцию в зону воспаления при формировании постинфарктного рубца [77, 157]. Было установлено, что уровень GDF-15 отражает тяжесть сердечно-сосудистого заболевания, при этом наиболее высокие его уровни обнаруживаются при ОКС и острой сердечной недостаточности [155].

Еще одна группа наиболее высокого риска – больные МФА. В таких случаях источником продукции GDF-15 могут служить нестабильные изъязвленные атеросклеротические бляшки. Было продемонстрировано, что GDF-15 нарастает пропорционально распространенности атеросклеротического поражения, и высокие значения (1145–2219 пг/мл) сопоставимы с больными, имеющими острые заболевания сердечно-сосудистой системы (острую сердечную недостаточность, декомпенсацию хронической сердечной недостаточности, ОКС). Больные, перенесшие любую сосудистую катастрофу, как и пациенты с МФА, достоверно имеют более высокий уровень GDF-15 [9]. Таким образом, GDF-15, являясь маркером тяжести сердечно-сосудистой патологии, может отражать и прогноз больных [147].

GDF-15 может отражать не только риск тромбозов, но и риск кровотечений. Субанализ исследования PLATO (The **PLA**Telet Inhibition and Clinical **O**utcomes) показал связь GDF-15 с развитием крупных кровотечений (ОР 1,37; 95% ДИ 1,25–

1,51) [65]. В исследовании ARISTOTELE (Apixaban for **R**eduction In **S**Troke and **O**ther **T**hrombo**E**mbo**L**ic **E**vents in Atrial Fibrillation) повышение GDF-15 было связано с увеличением риска ИИ/системной эмболии (2,03%, $p < 0,001$), крупного кровотечения (4,53%, $p < 0,001$) и смертности (7,19%, $p < 0,001$) [146]. На основании полученных данных GDF-15 был включен в шкалу ABC для стратификации риска кровотечений у пациентов с ФП, которая была сопоставлена с представленными ранее HAS-BLED (**H**ypertension, **A**bnormal Renal/Liver Function, **S**troke, **B**leeding History or Predisposition, **L**abile INR, **E**lderly, **D**rugs/Alcohol Concomitantly) и ORBIT (**O**utcomes **R**egistry for **B**etter **I**nformed **T**reatment) и продемонстрировала большую чувствительность.

На сегодняшний день GDF-15 является перспективным биомаркером в отношении которого имеются прямые указания экспертных документов о целесообразности использования в клинической практике. При этом остается и довольно много нерешенных вопросов. Так, не указывается, какой уровень GDF-15 при какой патологии должен считаться прогностически неблагоприятным. Неизвестно, что может быть лучше охарактеризовано с помощью данного маркера – тромбозы или кровотечения. И, наконец, не ясно, может ли GDF-15 использоваться при стратификации риска для категории больных с МФА, получающих продленную терапию антиагрегантами.

1.4.3 Маркеры активации системы гемостаза (Д-димер, фактор фон Виллебранда)

1.4.3.1 Д-димер

К настоящему времени разработаны методы, позволяющие определить уровень активации практически любой из стадий системы гемостаза. Наиболее информативными для клинической практики оказались маркеры, отражающие активацию образования фибрина. Одним из них является Д-димер. Это обусловлено тем, что фибрин является основным компонентом венозных тромбов и необходим для стабилизации агрегатов тромбоцитов в артериальной системе.

На сегодняшний день основное назначение анализа на Д-димер – исключение диагноза венозного тромбоза. Нормальный уровень Д-димера у больных с невысокой клинической вероятностью позволяет с чувствительностью $\geq 95\%$ исключить диагноз ТГВ/ТЭЛА [152]. Низкая специфичность Д-димера как универсального маркера обусловлена тем, что активация свертывания крови наблюдается при многих заболеваниях и физиологических состояниях, в том числе онкологии, беременности, инфекционных заболеваниях, травмах и ожогах, а также при фибрилляции предсердий [57, 105, 120]. Кроме того, уровень Д-димера зависит от возраста больного [119].

Кроме того, существует еще одно существенное ограничение – отсутствие стандартизации метода. К настоящему времени получено более 30 моноклональных антител, сродство которых к многочисленным фрагментам фибрина, содержащим Д-Д структуру, может различаться на порядок. Поэтому уровень Д-димера, определенный в одном и том же образце плазмы с использованием разных реактивов, может значительно различаться. Это затрудняет проведение мета-анализа и не позволяет выбрать единого отрезного значения, представляющего независимый предиктор ТО. Так, при сравнении результатов диагностических тестов максимальные отклонения составили 5000 нг/мл. Быстрые автоматизированные методы, такие как тест Vidas DD (bioMerieux, Франция), D-dimer HS (Instrumentation Laboratory, США) и Liatest D-di (Stago, Франция), продемонстрировали самую высокую чувствительность - в среднем 95–98%, но со специфичностью 36–58% [136].

Учитывая роль Д-димера в каскаде тромбообразования также обсуждается его роль в прогрессировании атеросклероза в коронарном и периферическом сосудистых бассейнах. Д-димер отражает тяжесть атеросклеротического поражения (например, поражение эндотелия с развитием хронической гиперкоагуляции) у пациентов с ИБС и определяет исходы у этой категории больных [5, 45, 63]. В частности, повышение концентрации Д-димера продемонстрировало взаимосвязь с высоким риском развития ТО у пациентов, перенесших плановые чрескожные вмешательства, в более ранних работах ФГБУ

«НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России [7]. В то же время субанализ исследования HORIZONS-AMI (The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) показал связь Д-димера как с развитием ТО, так и с крупными кровотечениями по классификации TIMI у пациентов с ОКС [79].

В международной практике в крупном исследовании Atherogene, опубликованном в 2006 году и включающем 1057 больных со стабильной ИБС, Д-димер был выделен как независимый предиктор ТО [108]. В свою очередь мета-анализ Kremers и соавт. при ретроспективной оценке исходов у 21 473 больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей продемонстрировал двукратное увеличение риска развития неблагоприятных исходов при повышении Д-димера (ОР 2,22; 95% ДИ 1,24–3,98) [82]. Хотя, в целом, для пациентов стабильной ИБС и не проводилась попытка создания прогностической модели, в отношении первичного ЧКВ такой опыт присутствует.

Применительно к категории больных, перенесших плановое ЧКВ, исследование 2020 года, включающее 8565 человек, продемонстрировало, что повышение уровня Д-димера (≥ 0.28 мкг/мл) было статистически значимо взаимосвязано со смертностью от всех причин (ОР 2,35; 95% ДИ 1,44–3,84, $p = 0,001$) в течение двух лет наблюдения [165]. Д-димер может являться предиктором развития острой сердечной недостаточности после реваскуляризации миокарда. Так, в исследовании Li и соав. на 778 пациентах использование Д-димера в качестве прогностического маркера сердечной недостаточности было определено с помощью измерения значения площади под кривой (AUC=0,793; чувствительность 76%; специфичность 78%; $p < 0,001$) [90]. Не менее полезным маркером, чем изолированное определение Д-димера, в настоящее время может стать отношение Д-димера к фибриногену, используемое для оценки вероятности развития цереброваскулярных ТО. При сравнении двух групп пациентов с различными формами ИБС, нуждающимися в выполнении ЧКВ, было показано, что соотношение Д-димера к фибриногену $> 0,5$ оказалось независимым предиктором как общей (ОР 1,74; 95% ДИ 1,18–2,56, $p = 0,005$), так и ССС (ОР 1,7;

95% ДИ 1,03-2,8; $p=0,037$) [30]. Кроме того, добавление Д-димера в сочетании с NT-proBNP к шкале стратификации риска GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) для пациентов с ИМбпST позволила с большей точностью предсказать смертность (балл $\geq 3,85$ в сравнении $< 3,85$; $p < 0,0001$) сумму всех неблагоприятных событий за первый год наблюдения (балл $\geq 1,72$ в сравнении с $< 1,72$; $p < 0,0001$) [93].

Резюмируя настоящий раздел, хотелось бы отметить неоспоримую роль Д-димера как наиболее чувствительного биомаркера внутрисосудистого образования любой локализации. На сегодняшний день был предпринят ряд попыток включения Д-димера в шкалы стратификации риска, оказавшийся неуспешным. Несмотря на это, направление представляется перспективным, учитывая высокую чувствительность маркера и его связь с тромботическими исходами.

1.4.3.2 Фактор фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда (vWF) является крупным мультимерным многофункциональным гликопротеином, обеспечивающим связывание тромбоцитов с субэндотелием и стабилизацию фактора VIII в кровотоке [153]. Молекулы vWF накапливаются в альфа-гранулах тромбоцитов и эндотелиальных тельцах Вебеля-Палладе. Прежде всего исследователям интересна роль vWF в качестве маркера эндотелиальной дисфункции, наиболее удобного для определения в реальной клинической практике [72, 148].

Фактор Виллебранда является одним из биомаркеров, регулирующих процесс ангиогенеза [117]. Взаимосвязь между vWF и развитием атеротромботических осложнений традиционно объясняют процессом адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию. В ранних работах прошлых десятилетий была исследована его роль в развитии венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и ИИ [28, 154, 163]. Исследование ARIC (The Atherosclerosis Risk In Communities) показало кратное увеличение ишемических исходов при

повышении концентрации vWF: ВСС в 3 раза (ОР 3,11; 95% ДИ 2,10-4,59], а нефатального ИМ – в 1,5 (ОР 1,42; 95% ДИ 1,19-1,70) [84].

vWF, как и Д-димер, в высоких концентрациях в крови может отражать общее «бремя» атеротромбоза и быть связанным с развитием как ТО, так и кровотечения [18]. Постоянное высвобождение vWF (например, при наличии распространённого атеросклероза) может косвенно снижать синтез VEGF [118]. vWF может уменьшать концентрацию сигнального белка, стимулирующего ангиогенез, и, тем самым, оказывать негативное влияние на процессы репарации тканей.

По данным регистра РЕГАТА-1 (РЕГистр длительной АнтиТромботической Терапии) на основании однофакторного логистического регрессионного анализа было установлено, что риск развития крупных ЖКК у пациентов с высоким уровнем vWF (>105%) был в 9 раз выше по сравнению со значениями <105% (95% ДИ 1,29-76,99; $p=0,026$) [17]. В свою очередь Roldan и соавт. показали, что vWF $\geq 221\%$ связан как с комбинированной частотой всех неблагоприятных событий у пациентов с фибрилляцией предсердий, так и, в частности, выполнял роль независимого предиктора развития крупных кровотечений, увеличивая риск неблагоприятного исхода в 4 раза (ОР 4,47; 95% ДИ 1,86-10,75; $p<0,001$) [122]. В то же время высокие уровни vWF и фибриногена были зарегистрированы у пациентов с поражением артерий нижних конечностей. В исследовании Yao и соавт. было показано, что более высоким уровнем vWF обладали пациенты с гемодинамически значимым периферическим атеросклерозом (231,3% в сравнении с 147,6%, $p<0,01$) [158]. При выполнении оперативного вмешательства с целью реваскуляризации периферического сосудистого бассейна отмечался рост vWF с последующим снижением концентрации крови в течение двух недель. Подобный факт отражает активацию системы гемостаза в зоне восстановления кровотока и в последующем был связан с необходимостью усиления антитромботической терапии у пациентов с заболеванием периферических артерий, перенесших реваскуляризацию.

Резюмируя вышесказанное, vWF представляется маркером, отражающим дисфункцию эндотелия и косвенно оказывающим влияние на процесс ангиогенеза

за счёт взаимодействия с VEGF. По результатам, полученным в ходе рандомизированных клинических исследований, повышение vWF в крови могло ассоциироваться как с развитием ТО (ИИ, нефатальным ИМ, ВТЭО), так и быть независимым предиктором крупных ЖКК. Таким образом, vWF является интегральным показателем, отражающим общие риски прогноз-определяющих негативных исходов. Кроме того, повышение маркера отмечалось у пациентов с заболеваниями периферических артерий, что являлось отражением общего «бремени атеротромбоза». Таким образом, трудно установить единую роль данного маркера в прогрессировании атеросклероза и развития тромбозов и кровотечений. Представляется более адекватным рассматривать vWF как показатель, отражающий тяжесть заболевания, а не инструмент прогнозирования ССО. Кроме того, действие биомаркера, во многом, определяется структурой и активностью молекулы, что представляет сложность для определения и сравнения в рутинной клинической практике.

1.5 Заключение

Плановая реваскуляризация миокарда у больных стабильной ИБС и МФА является неотъемлемой частью хирургического лечения. С течением времени появляется всё больше данных о влиянии её не только на клинические симптомы заболевания, но и на тромботические исходы и смертность больных. ЧКВ во многом при наличии подходящей коронарной анатомии приравнивается по частоте перенесенных исходов к выполнению КШ. Поэтому в реальной клинической практике всё больше больных, в том числе и с комплексной многососудистой ИБС подвергаются ЧКВ. Несмотря на проводимые вмешательства, данные о сопоставлении эффектов от реваскуляризации весьма ограничены.

Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ИБС не решает всех проблем, связанных с многососудистым поражением коронарных артерий, поэтому данная категория пациентов нуждается в продлённых режимах приема ДАТТ. Одним из наиболее частых вариантов, используемых в клинической практике, является сочетание АСК и клопидогрела.

Принципиально актуальным вопросом у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением и стабильными проявлениями ИБС продолжает оставаться определение показаний к продлению ДАТТ. Данная категория больных имеет множество факторов риска как тромботических, так и геморрагических осложнений, что делает стратификацию риска весьма затруднительной, а клинические шкалы оценки неоптимальными. Вероятным решением данной проблемы может быть усиление прогностической ценности клинических шкал риска за счёт дополнительного применения лабораторной оценки действия антиагреганта (при стабильной ИБС – клопидогрела) и определения биомаркеров, продемонстрировавших связь с дисфункцией эндотелия/процессами ангиогенеза (GDF-15, Д-димер, vWF).

Таким образом, стоит отметить, что с течением времени доля больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением неуклонно увеличивается в общей структуре больных ИБС. Пациенты характеризуются крайне высоким риском геморрагических и тромботических осложнений, в связи с чем остается ряд нерешенных вопросов, связанных с тактикой лечения подобной категории больных, среди которых выбор метода реваскуляризации, стратификация риска с учётом клинических, ангиографических и лабораторных показателей, а также инструменты определения эффективности продления ДАТТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структура исследования

Настоящая работа выполнена в отделе клинических проблем атеротромбоза (руководитель отдела – д.м.н., профессор Панченко Е.П.) ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Исследование было проведено в рамках проспективного регистра больных, получающих длительную антиагрегантную терапию – РЕГАТА-1 (REGistry of Long– term AnTithrombotic TherApy-1 - REGATTA-1, ClinicalTrials.gov NCT04347200). В период с 2018 по 2022 гг среди участников регистра было отобрано 238 больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, получающих ДАТТ (АСК + клопидогрел) после плановой реваскуляризации миокарда.

Критерии включения

1) Наличие распространенного атеросклеротического поражения – многососудистой ИБС (стенозы $\geq 50\%$ не менее, чем в двух коронарных артериях, относящихся к основным ветвям) в сочетании с атеросклеротическим поражением (стенозы $\geq 50\%$) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов (магистральные артерии головы, артерии нижних конечностей, артерии, отходящие от брюшного отдела аорты).

2) Выполнение на этапе включения плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ), с последующим обязательным приемом ДАТТ (АСК и клопидогрелом) в течение как минимум 6– 12 месяцев. ЧКВ выполняли на базе отдела рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель – д.м.н., Меркулов Е.В.), КШ на базе отдела сердечно – сосудистой хирургии (руководитель – д.м.н., профессор, академик РАН Акчурин Р.С.).

Критерии невключения

1) Потребность в терапии лечебными дозами антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, ВТЭО, тромбоз полостей сердца, механические протезы клапанов сердца).

2) ИИ (давностью менее года) и/или ОКС (давностью менее года).

3) Высокий риск кровотечений, заведомо ограничивающий возможности продления ДАТТ: наличие у больного внутричерепного кровоизлияния или другой внутричерепной патологии в анамнезе, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или анемии вследствие потери крови из ЖКТ (давностью <3 месяцев), другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском, тяжелой печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, ХБП, требующая диализа или СКФ <15 мл/мин.

4) Активный онкологический процесс, а также другие тяжелые нарушения функции органов и систем, оказывающие самостоятельное влияние на ближайший прогноз.

5) Отказ от участия в исследовании.

Конечные точки

В настоящей работе учитывались конечные точки эффективности (ТО) и безопасности (геморрагические осложнения).

Конечная точка эффективности определялась как сумма всех ТО (ОКС, ИИ/ТИА, ССС, потребность во внеплановой реваскуляризации из-за возобновления/прогрессирования стенокардии, ВТЭО)

Конечная точка безопасности определялась как сумма крупных и клинически значимых кровотечений любой локализации, определенных в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research Consortium), разработанной Академическим Исследовательским Консорциумом по кровотечениям: BARC 2-5.

Ниже представлены определения исходов, которые учитывались в настоящей работе.

Тромботические осложнения:

1. ОКС

1.1 ИМ с подъемом/без подъема сегмента ST. Диагноз ИМ был установлен на основании критериев, перечисленных в четвертом универсальном определении ИМ, а именно наличия динамического изменения уровня сердечного тропонина в крови, если его концентрация как минимум в одной пробе превышала 99-й перцентиль, и ишемии миокарда. Фатальные случаи ИМ были подтверждены данными посмертных эпикризов, аутопсии и/или информацией от родственников пациентов [134].

1.2 Нестабильная стенокардия. Диагноз в первые сутки был установлен на основании наличия симптомов острой ишемии миокарда без развития некроза (стенокардия в покое и/или при минимальной физической нагрузке).

2. ТИА/ИИ

2.1 ИИ – синдром вследствие фокального инфаркта головного мозга.

Инфаркт головного мозга – некроз клеток головного мозга, обусловленный ишемией.

Критерии инфаркта: патологоанатомические, нейровизуализационные или другие объективные данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга, или данные, свидетельствующие о фокальном ишемическом повреждении в определенном сосудистом бассейне головного мозга, с симптоматикой, сохраняющейся ≥ 24 ч или до наступления летального исхода, причем другие возможные причины исключены.

Бессимптомный инфаркт головного мозга – нейровизуализационные или патолого-анатомические признаки инфаркта головного мозга без наличия острого неврологического дефицита в анамнезе, связанного с данным очагом [123].

2.2 ТИА – транзиторный эпизод неврологической дисфункции вследствие фокальной ишемии головного мозга без формирования очага инфаркта.

Критерии ТИА: кратковременный эпизод неврологического дефицита, вызванный очаговой ишемией головного мозга с клиническими симптомами, ≤ 24 часов, с отсутствием признаков острого инфаркта головного мозга по данным нейровизуализации (в том числе МРТ-последовательности диффузионно-взвешенного изображения).

3. ССС

ССС была учтена как случаи фатальных ИИ, ИМ, ТЭЛА, острой сердечной недостаточности, аритмии или других сердечно-сосудистых событий, в том числе внезапной сердечной смерти.

4. Потребность во внеплановой реваскуляризации из-за возобновления/прогрессирования стенокардии

Учитывали прогрессирование/возобновление клинической картины ишемии миокарда в сочетании с результатами визуализирующих нагрузочных диагностических тестов.

5. ВТЭО

ВТЭО — собирательное понятие, объединяющее тромбоэмболию легочных артерий и тромбоз поверхностных и глубоких вен [13]. Критерием диагноза служит сочетание симптомов тромботической окклюзии глубоких вен (отек голени, отек голени и бедра с болью или без нее в нижней конечности, ощущением тяжести в ней), возникших внезапно, и инструментальных (ультразвуковых, рентгеновских) данных о наличии тромботических масс в просвете глубоких вен. При бессимптомном тромбозе глубоких вен критерием диагностики служит инструментально подтвержденное наличие тромботических масс в просвете глубоких вен у пациентов из группы риска ВТЭО, направленного на исследование с целью скрининга. ТЭЛА была учтена при наличии клинической картины

гипотонии/шока или тромботических масс в просвете лёгочной артерии по КТ-ангиопульмонографии и/или предоставленной медицинской документации/данным аутопсии в случае фатального события.

Геморрагические осложнения:

В работе не производился учет малых кровотечений, не оказывающих влияние на прогноз и не требующих обращения к врачам, соответствующих критериям BARC 1.

Среди зарегистрированных кровотечений мы учитывали следующие типы:

- BARC 2 – клинически значимые кровотечения: как явные, так и скрытые (выявленные при проведении ЭГДС/колоноскопии), требующие дополнительного проведения диагностических исследований, госпитализации или лечения (нехирургического).
- BARC 3-5 – крупные кровотечения [151], а именно:

1) кровотечения, потребовавшие проведения гемотрансфузии, хирургического вмешательства, введения инотропов или кровотечения в труднодоступный для вмешательства источник (тампонада сердца, внутричерепное кровоизлияние, внутриглазное, внутрисуставное и т.д.), со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии снижения уровня гемоглобина вследствие кровотечения)

2) кровотечения, связанные с проведением КШ (периоперационное внутричерепное кровотечение, повторная операция после закрытия стернотомы, трансфузия > 5 ЕД крови или эритроцитной массы в течение 48 часов, выделение из дренажной плевральной трубки ≥ 2 л за 24 часа)

3) фатальные кровотечения, которые непосредственно явились причиной смерти больного.

2.2 Наблюдение

Исследование организовано в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека и одобрено независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол №273 от 22.11.2021 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем больным проводилось исходное клиничко-инструментальное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по стабильной ИБС. В соответствии с критериями отбора, для всех больных имелись данные о коронарной анатомии. Кроме того, у пациентов были собраны данные о наличии атеросклеротического поражения периферических артерий в анамнезе или, при отсутствии исследований, было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, брахиоцефальных артерий, брюшного отдела аорты и её ветвей (на усмотрение лечащих врачей при необходимости была выполнена мультиспиральная компьютерная томография).

Выбор способа реваскуляризации миокарда оставался на усмотрение лечащих врачей. В случае неоднозначных ситуаций, подразумевающих возможность как ЧКВ, так и КШ, решение принималось консилиумом в составе кардиологов, эндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов.

Среди больных, подвергнутых ЧКВ, ретроспективно оценивали факторы, определяющих «комплексность» выполненного инвазивного вмешательства [62], а именно: количество имплантируемых стентов в индексную реваскуляризацию; суммарная длина стентов, имплантируемых за одно вмешательство; ЧКВ на проксимальном сегменте передней нисходящей артерии и/или стволе левой коронарной артерии; вмешательство на хронической окклюзии; стентирование единственного проходимого нативного сосуда/шунта; бифуркационное стентирование; многоэтапная реваскуляризация при доказанной ишемии нескольких сосудистых бассейнов.

Планируемый период наблюдения за больными с момента включения в исследование (проведение реваскуляризации миокарда) составил не менее двух лет. На протяжении наблюдения регистрировали неблагоприятных исходы и, при необходимости, корректировали проводимую антиишемическую, антигипертензивной гиполипидемическую и антитромботическую терапию. Наблюдение за больными предусматривало два очных визита раз в 6 месяцев. При отсутствии неблагоприятных исходов за первые 12 месяцев последующие плановые визиты проводились раз в 12 месяцев. Каждые 3-6 месяцев осуществлялся телефонный опрос пациентов. Всем пациентам, находящимся под наблюдением, были выданы специальные памятки, в которых подробно описаны все возможные признаки кровотечений. При возникновении любых геморрагических осложнений был запланирован забор общего анализа крови в период, максимально приближенный к эпизоду кровотечения. При ухудшении состояния пациентов (усугубление стенокардии напряжения более чем на один функциональный класс, возникновение нестабильной стенокардии, крупное кровотечение) осуществлялась повторная госпитализация.

2.3 Медикаментозная терапия

Всем пациентам при включении в исследование была назначена ДАТТ – АСК 75 – 100 мг в сутки и клопидогрел 75 мг в сутки (43,8% принимали препарат оригинального производства), длительностью не менее 6-12 месяцев не только после ЧКВ, но и после КШ. Последний подход, не нашедший пока отражения в рекомендациях российского кардиологического общества (РКО), входит в стандарты рутинной клинической практики ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России и относится к пациентам высокого риска окклюзии шунтов (в частности – больным с МФА).

Медиана ДАТТ составила 380 дней (около года), таким образом за продленный прием ДАТТ нами был выбран период превышающий год, а за стандартный – продолжительность лечения менее года.

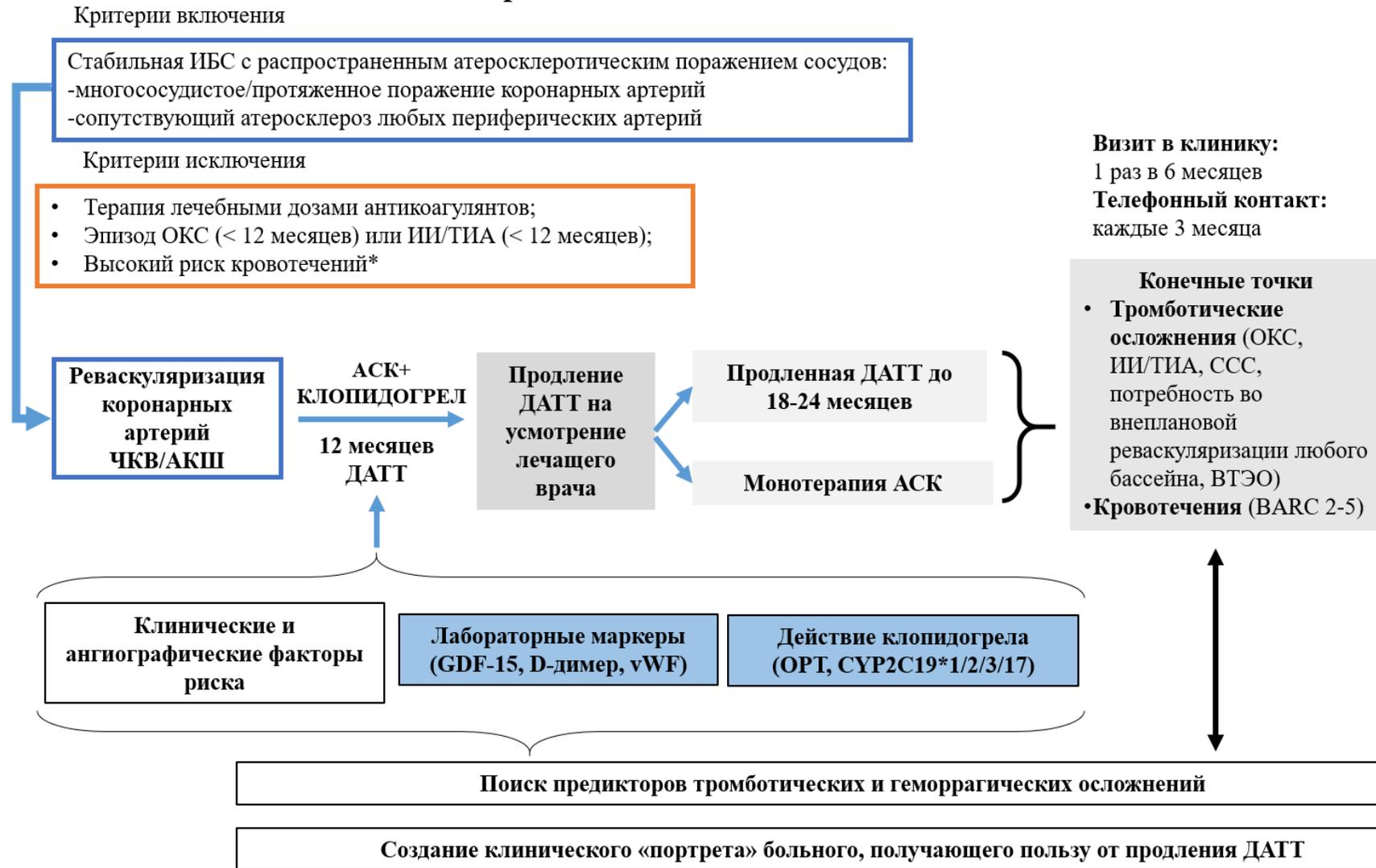
С учётом высокого ишемического риска в соответствии с действующими рекомендациями допускалось продление ДАТТ свыше указанного срока. Решение вопроса о продлении ДАТТ оставалось на усмотрение лечащих врачей. В случае прекращения ДАТТ сохранялась монотерапия АСК в дозировке 75 – 100 мг. Таким образом, **в нашем исследовании 162 пациента продолжили приём ДАТТ до 18-24 месяцев, а 76 перешли на монотерапию АСК.** Медиана ДАТТ в группе продленной терапии составила 526 дней, ИКР [379; 731].

Для профилактики эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта при постоянном приеме комбинации их двух антиагрегантных препаратов, всем пациентам был рекомендован прием ингибиторов протонной помпы. Препаратом выбора являлся пантопразол, не имеющий общего пути биотрансформации с клопидогрелом по системе CYP2C19. Пациенты за всё время приёма ДАТТ были привержены к лечению (около 86%), в дальнейшем осуществляли профилактический приём препарата курсами по 2-4 недели.

Кроме того, все пациенты получали терапию основного заболевания согласно действующим на тот момент клиническим рекомендациям МЗ РФ по стабильной ИБС: бета-блокаторы, статины, ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов к ангиотензину и др.

Таким образом, резюмируя все критерии, обсуждаемые выше, на рисунке 1 представлен протокол исследования.

Протокол исследования



*Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 (РКО). doi: 10.15829/29/1560-407-2020-4076

Рисунок 1. – Протокол исследования.

2.4. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, включенным за период наблюдения в исследование, было выполнено определение общего и биохимического анализа крови с расчётом клиренса по формуле СКД-ЕРІ.

Через 6-12 месяцев наблюдения (в момент выбора продленного режима лечения или завершения ДАТТ) был произведен забор образцов крови, которые были банкированы для дальнейшей оценки лабораторных показателей (GDF-15, Д-димер, vWF, фибриноген). Группе больных была дополнительно определена остаточная реактивность тромбоцитов (VerifyNow) на фоне приема клопидогрела и выполнено фармакогенетическое тестирование чувствительности к данному препарату (носительство полиморфных аллелей CYP2C19*1/2/3/17).

2.4.1. Исследование остаточной реактивности тромбоцитов

Определение ОРТ было выполнено у 128 пациентов через 12 месяцев от плановой реваскуляризации миокарда на фоне ДАТТ. Исследование проводилось на приборе VerifyNow (Accumetrics, San Diego CA USA) с использованием тест-картриджей P₂Y₁₂.

Взятие крови для определения показателей свертывания было выполнено из периферической вены в вакутейнеры с 3,2% цитратом натрия, выступающим в роли консерванта. Измерение ОРТ к АДФ проводилось на свежих образцах крови, не подвергшихся заморозке и центрифугированию. Исследование было выполнено методом турбидиметрической оптической детекции. В первой камере тест-картриджа находился агонист АДФ/антагонист простагландин E₁-рецепторов, во второй камере – агонист тромбиновых рецепторов. Особенностью выполнения данного метода является параллельное определение максимальной величины агрегации, обусловленной связыванием пептидного агониста рецептора PAR-1, и агрегации, стимулированной связыванием АДФ с P₂Y₁₂ рецепторами. Степень ингибирования тромбоцитов была рассчитана путем прямого сопоставления

значений в референсной и экспериментальной кюветах. Значение агрегации выражалось в условных единицах реактивности – PRU (platelet reactivity units).

2.4.2. Исследование лабораторных маркеров, отражающих бремя атеротромботического процесса

Определение концентрации Д-димера было выполнено у 149 больных методом иммуноферментного анализа (набор Asserachrom D-Di, фирма Stago, Франция). Концентрация GDF-15 была определена у 99 больных методом иммуноферментного анализа (набор ELISA, фирма BioVendor, Чехия). Определение vWF на автоматическом анализаторе STA Compact (Stago, Франция) методом латексной агглютинации с использованием реактива - STA Liatest vWBf:Ag, (Stago, Франция).

Диапазон калибровки GDF-15 составил: 22-4480 пг/мл. Диапазон калибровки Д-димера: 50-2000 нг/мл. Определение показателей проводилось в период приема ДАТТ.

2.4.3 Генетические методы исследования

Для исследования генотипов у 161 больного был использован стандартный метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненный на автоматическом многофункциональном амплификаторе ДТпрайм. Определение замен одиночных нуклеотидов CYP2C19: 681 G> A (*2), CYP2C19: 636 G> A (*3), CYP2C19:806 C> T (*17) проводили методом анализа кривых плавления в режиме реального времени. С целью профилактики неспецифического отжига праймеров применяли комплекс Taq – полимеразы и специфических антител, запускающий реакцию ПЦР при температуре около 65 °С. Для повышения вероятности получения достоверного результата в ходе эксперимента каждая проба была проанализирована как минимум в течение двух измерений. Для сравнительных измерений применяли метод автоматического секвенирования ДНК по Сэнгеру

(Applied Biosystems, США) с использованием 5 образцов каждого генотипа для исследуемых полиморфизмов. Исследование полиморфизмов генов, контролирующих обмен клопидогрела (CYP2C19 *1, *2, *3, *17), было выполнено в лаборатории №31 ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА

2.5. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

В исследование было включено 238 пациентов, которые представляли однородную когорту по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам: 191 мужчина и 47 женщин, медиана возраста составила 65 лет, ИКР [59; 71] лет. Клиническая характеристика представлена в таблице 6. Все больные были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ по стабильной ИБС.

«Обращала на себя внимание высокая частота артериальной гипертонии (91,6%), курения в анамнезе (44%), ожирения (ИМТ \geq 30 кг/м²) (44%), СД, требующего медикаментозного лечения (32%). ИМ более года назад (медиана от ИМ до включения в исследование составила 20,4 мес.) перенесли 56,3% больных. Каждый пятый больной имел хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, в подавляющем большинстве случаев обусловленную постинфарктным кардиосклерозом. Все имели стенозы \geq 50% как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов, в том числе: сонных артерий (92,8%) и артерий нижних конечностей (37,8%). Атеротромботический инсульт и/или ТИА (> года назад) перенесли 13,9%, а клиника перемежающейся хромоты ПА – ПБ стадии отмечена у 26% больных» [15]

В таблице 5 приведена сравнительная характеристика групп стандартной ДАТТ и продленной ДАТТ между собой: группы были сопоставимы по всем основным клиническим характеристикам, то есть распространенности атеросклеротического поражения, полу, возрасту, методу реваскуляризации,

выполненному в индексное вмешательство. Таким образом, при дальнейшем анализе исходов, стоит обратить внимание, что клиническая характеристика всё выборки была практически идентична клиническим характеристикам каждой из представленных групп, что позволяет экстраполировать частоты полученных событий на все представленные подгруппы.

Таблица 5. – Клиническая характеристика больных стабильный ИБС и распространенным атеросклерозом, включенных в исследование [15].

Показатель	Все пациенты (n=238)	Продленная ДАТТ (1) (n=162)	Монотерапия АСК (2) (n=76)	P (1 vs 2)
Мужской пол, n (%)	191 (80)	128	63	0,48
Возраст, Med [ИКР 25%; 75%]	65 [59; 71]	65 [58; 71]	66 [59; 72]	0,23
Клинические факторы риска				
Сахарный диабет, n (%)	76 (32)	54 (33)	22 (29)	0,49
Курение, n (%)	105 (44)	70 (43,2)	35 (46)	0,68
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n (%)	105 (44)	75 (46,3)	30 (39,4)	0,32
Артериальная гипертензия, n (%)	218 (91,6)	143 (88,2)	75 (98,6)	0,007
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	31 (13)	20 (12,3)	11 (14,5)	0,65
ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ (<50%), n (%)	45(19)	32 (19,7)	13 (17)	0,62
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	8 (3,4)	4 (2,4)	4 (5,2)	0,26
Ишемическая болезнь сердца				
Индексная реваскуляризация на этапе включения в исследование методом ЧКВ, n (%)	125(52,5)	91 (56,2)	34 (44,7)	0,1
Стенокардия напряжения 2 – 3 ФК	215 (90,3)	146 (90)	69 (90,7)	0,87

Продолжение таблицы 5

Показатель	Все пациенты (n=238)	Продленная ДАТТ(1) (n=162)	Монотерапия АСК (2) (n=76)	P(1 vs 2)
Повторные ОКС в анамнезе	18 (7,56)	16 (9,8)	2 (2,6)	0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе больше 1 года назад, n (%)	134 (56,3)	98 (60,5)	39 (51,3)	0,18
Сопутствующий атеросклероз периферических артерий				
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	90 (37,8)	64 (39,5)	26 (34,2)	0,43
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	221 (92,8)	149 (92)	72 (94,7)	0,44
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	21 (8,8)	14 (8,6)	7 (9,2)	0,88
Перемещающаяся хромота ПА – ПБ класс, n (%)	62 (26)	43 (26,5)	19 (21)	0,78
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	33 (13,9)	21 (13)	12 (15,7)	0,56
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	33 (13,8)	18 (11)	15 (19,7)	0,07
Количество пораженных сосудистых бассейнов				
2 периферических бассейна+коронарные артерии, n (%)	71(29,8)	48 (29,6)	23 (30,2)	0,56
3 периферических бассейна и более+коронарные артерии, n (%)	20(8,4)	12 (7,4)	8 (10,5)	0,45

Продолжение таблицы 5

Показатель	Все пациенты (n=238)	Продленная ДАТТ(1) (n=162)	Монотерапия АСК (2) (n=76)	P(1 vs 2)
Анамнез эрозивно – язвенного поражения ЖКТ				
Эрозивно – язвенное поражение слизистой желудка и/или ДПК в анамнезе, n (%)	82 (34,5)	61 (37,6)	21 (27,6)	0,13
Эрозивный гастрит в анамнезе, n (%)	57 (24)	46 (28,4)	11 (14,5)	0,02
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе > 3 мес назад, n (%)	35 (14,7)	23 (14,2)	12 (15,8)	0,74

Примечания: данные представлены в виде Me (Q25 – Q75), M±SD или n (%).

ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, pСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, Е. Н. Кривошеева, В. М. Миронов, С. К. Курбанов, С. О. Кузякина, Е. Б. Яровая, Е. П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №. 9. – С. 14-24.»

2.6. Статистический анализ результатов

«При статистической обработке использовались стандартные пакеты программы MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium) и R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria). Для описания количественных показателей, распределенных непараметрически, были приведены медиана и интерквартильный размах. Параметрические признаки были описаны в виде среднего арифметического (M_{cp}) и среднеквадратического отклонения от него (SD). Для сравнения дискретных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона, при малом количестве наблюдений — точный тест Фишера.

Для определения нормальности распределения количественных переменных использовался тест Шапиро – Уилка. При сравнении непрерывных переменных с нормальным распределением применялся t-тест для двух независимых выборок, и значения переменных представлялись как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении количественных переменных, которые не соответствовали нормальному распределению, их значения представлялись в виде медиан (Me) с указанием ИКР ($Q_{25} - Q_{75}$) распределения, а для их сравнения применялся непараметрический ранговый критерий Манна – Уитни.

Поиск оптимального значения, предсказывающего риск развития конечных точек, проводился с помощью ROC – анализа. Отрезное значение для исследуемого параметра было выбрано на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности.

Построение кривых дожития без ТО выполнено с помощью метода Каплана-Мейера. Для оценки статистической значимости данных использовали логарифмический ранговый критерий, а также отдельно проводился расчёт ОР между группами и их 95% ДИ. Для выявления предикторов ТО использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса. При построении модели применяли прямой метод пошагового включения переменных (Forward). В модель вошли переменные со значением критерия статистической значимости по результатам однофакторного анализа $<0,05$. Для каждого показателя модели

приведены ОР и их 95%-ные ДИ» [15]. Для выявления предикторов геморрагических осложнений использовали многофакторную логистическую регрессию. В модель вошли переменные со значением критерия статистической значимости по результатам однофакторного анализа $<0,05$. Для каждого показателя модели приведены отношения шансов (ОШ) и их 95%-ные ДИ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Исходы больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда

Одной из ключевых задач нашего исследования было изучение частоты развития и структуры основных исходов, определяющих прогноз больных с распространенным атеросклерозом, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда. Так как эффективность продления ДАТТ взаимосвязана с развитием исходов, определяющих прогноз, важнейшим этапом поиска пользы от продления ДАТТ является выделение преобладающей категории исходов: ТО или кровотечений.

В исследование включено 238 больных, получавших ДАТТ, запланированный период наблюдения за которыми должен был составлять 2 года. В случае развития нефатального тромботического или геморрагического исхода наблюдение за больными продолжалось. В процессе наблюдения была потеряна связь с 6 пациентами (2,5% от общего числа больных). Данные пациенты не исключались из исследования, и их исходы анализировались до момента утраты контакта. В итоге медиана периода наблюдения составила 859 дней (29 месяцев), ИКР [523; 1665].

Тромботические осложнения

«Суммарная частота ТО за весь период наблюдения составила 18,5% (в том числе фатальных – 4,2%)» [15]. Структура ТО представлена в таблице 6.

Таблица 6. – Структура тромботических осложнений за весь период наблюдения

Тромботические осложнения, n (%)	n=44 (18, 5%)
Сердечно-сосудистая смерть, n (%):	10 (4,2)
Внезапная смерть	4 (1,7)
Фатальный инфаркт миокарда	4 (1,7)
Фатальная ТЭЛА	2 (0,8)
Нефатальные осложнения, n (%):	34 (14,3)
Острый коронарный синдром	4 (1,7)
– с подъемом сегмента ST	3 (1,3)
– без подъема сегмента ST	1 (0,4)
Ишемический инсульт	1 (0,4)
Острая ишемия, обусловленная тромбозом периферических артерий	6 (2,6)
Потребность во внеплановой коронарографии / реваскуляризации из-за усугубления стенокардии:	
ЧКВ	21 (8,8)
КШ	1 (0,4)
Окклюзия венозного шунта без дальнейшего ЧКВ	1 (0,4)

Примечания: КШ – коронарное шунтирование, ТО – тромботические осложнения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

«Среди ТО большинство – 81,8% произошли в коронарном бассейне (в том числе – внезапная сердечная смерть – 4 случая (1,7%), ОКС – 7 (2,9%), внеплановая реваскуляризация миокарда из-за усугубления стенокардии с проведением ЧКВ и КШ соответственно – 21 (8,8%) и 1 (0,4%)» [15].

В периферических сосудистых бассейнах произошли 18,2% ТО. При этом большинство осложнений затрагивало бассейн артерий нижних конечностей (n=6), а цереброваскулярное событие (ИИ) произошло только у одного пациента.

Геморрагические осложнения

За время наблюдения было зарегистрировано 18 больших и клинически значимых кровотечений (7,5%), ни одно из которых не являлось фатальным. По классификации академического исследовательского консорциума (BARC) 77,4% кровотечений можно отнести к типу BARC 2 (n=14), а 22,6% – к типу BARC 3 (n=4). Кровотечения BARC-1 в исследовании не учитывались. Среди BARC 2 отмечались геморроидальные кровотечения (n=4), носовые кровотечения (n=2) и признаки состоявшихся кровотечений из верхних отделов ЖКТ, выявленные при плановом эндоскопическом вмешательстве для поиска причины снижения уровня гемоглобина или характеризующиеся появлением клинических симптомов (n=8). Вероятным источником являлось эрозивно-язвенное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки. К BARC 3 были отнесены два желудочно-кишечных кровотечения, связанных с госпитализацией в стационар для коагуляции источника кровотечения (язва желудка), и два крупных носовых кровотечения, требующих госпитализации в ЛОР-стационар для проведения тампонады носа, сопровождающиеся снижением уровня гемоглобина более чем на 2 г/дл. Два эпизода кровотечения (BARC 3) были связаны с внеплановым приемом двойной дозы АСК.

После развития кровотечений был зарегистрирован один случай ТО в группе BARC 3, который не был фатальным. Среди групп, отличающихся по типу реваскуляризации, 8 кровотечений произошли в группе КШ, а 10 – в группе ЧКВ. В группе КШ 6 кровотечений зарегистрированы в начальный период обязательного приема ДАТТ, а два кровотечения произошли в отдаленный период после отмены терапии. В группе ЧКВ все 10 кровотечений произошли в первые 6 месяцев лечения. Структура кровотечений представлена в таблице 7.

Таблица 7. – Структура кровотечений за всё время наблюдения

Кровотечения, n (%)	n=18 (7, 5%)
Тяжесть (по классификации BARC), n (%):	
BARC 2	14 (77,4)
BARC 3	4 (22,6)
BARC 4-5	0
Локализация, n (%):	
Желудочно-кишечный тракт	10 (55,5)
Носовые	4 (22,25)
Геморроидальные	4 (22,25)

Таким образом, при анализе всего периода наблюдения за включенными в исследование больными тромбозы совершенно очевидно преобладали над кровотечениями (рисунок 2.1).

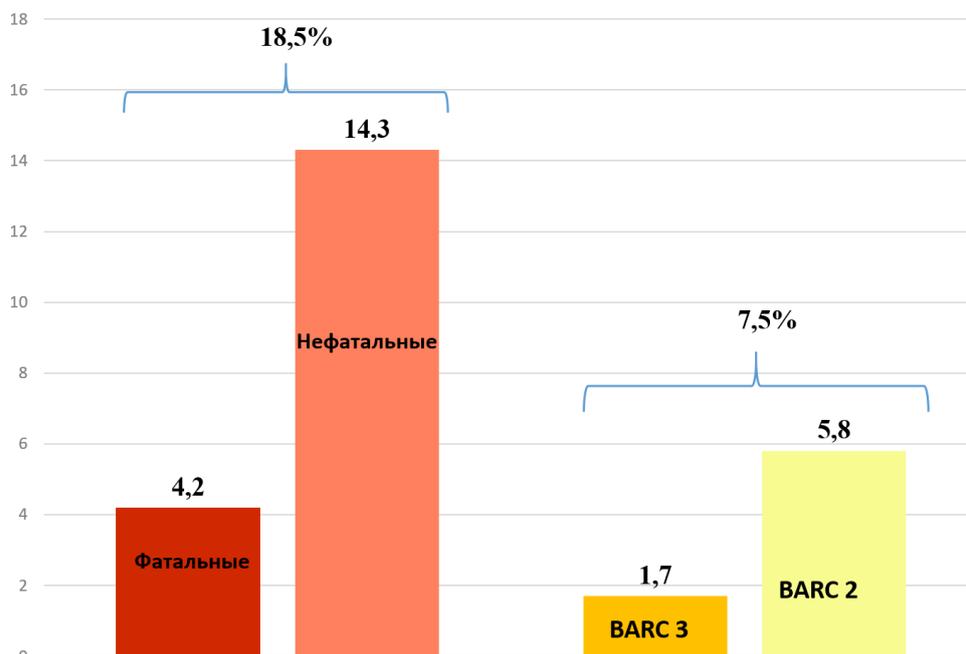


Рисунок 2.1. – Исходы за все время наблюдения медиана наблюдения \approx 2,3 года (859 дней, ИКР: 523-1665).

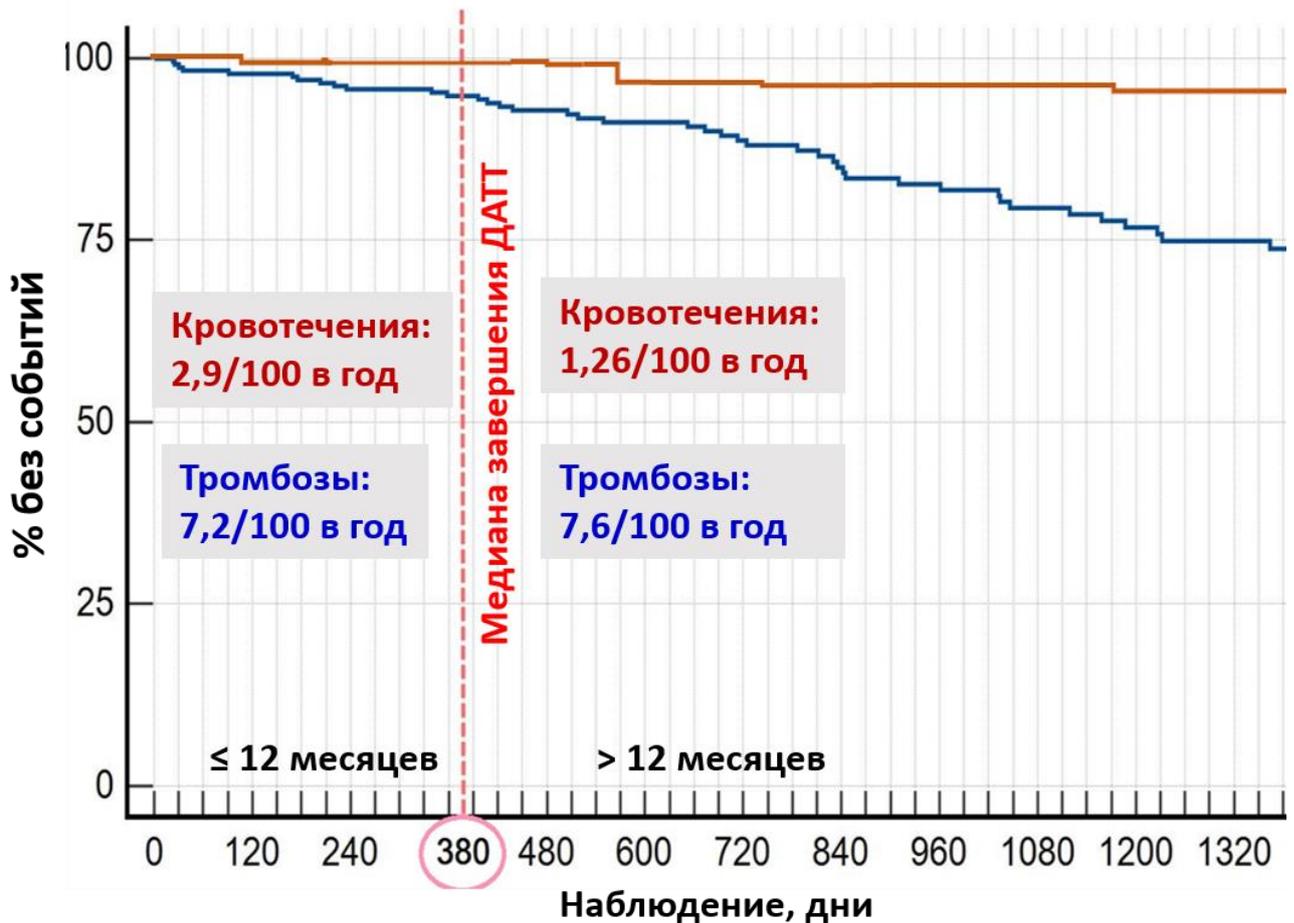


Рисунок 2.2. – Накопительная частота событий в зависимости от момента индексной реваскуляризации (медиана ДАТТ = 380 дней).

Примечания: ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ИКР – интерквартильный размах.

Логично было проанализировать указанные исходы в зависимости от сроков, прошедших после вмешательства и проводимой двойной антиагрегантной терапии. Как видно из рисунка 2.2 большинство случаев кровотечений произошли в период ДАТТ, медиана приема которой составила около года (380 дней, ИКР [346; 447]).

Тромбозы в отличие от кровотечений регистрировались примерно с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения (медиана до развития ТО составила 703 дня, ИКР [353; 1033]). Анализ кривых не продемонстрировал каких-либо изменений накопительной частоты ТО (рисунок 5.2) в связи с окончанием "стандартного" периода ДАТТ. Так, за первый год

наблюдения, когда практически все пациенты находились на ДАТТ, частота ТО составила 7,2/100 пациенто-лет. За этот же период наблюдения частота кровотечений составила 2,9/100 пациенто-лет. По прошествии года с момента индексной плановой реваскуляризации миокарда частота кровотечений уменьшилась вдвое и составила 1,26/100 пациенто-лет, а частота ТО осталась практически неизменной – 7,6/100 пациенто-лет.

В группе продленной ДАТТ было зарегистрировано 31 ТО (19,1% от группы), в том числе 7 фатальных ТО (4,3%). В группе монотерапии АСК произошло 13 ТО (17%), в том числе 3 фатальных (3,9%). Частота ТО на продленном лечении и после перехода на монотерапию АСК не отличалась от частоты ТО за всё время наблюдения. Таким образом, ТО развивались независимо от назначения ДАТТ в обеих группах и определяли прогноз пациентов после плановой реваскуляризации миокарда.

В отличие от ТО, в группе продленной ДАТТ было зарегистрировано 4 кровотечения (2,4%). В группе монотерапии АСК по окончании стандартного периода ДАТТ произошло 2 кровотечения (2,6%). За первый год наблюдения до разделения пациентов на подгруппы было зарегистрировано 12 кровотечений (медиана от начала терапии до кровотечения в стандартный период ДАТТ составила 95 дней, ИКР [14;284]). Ни одно из кровотечений за стандартный и продленный период ДАТТ не являлось жизнеугрожающим или фатальным.

Резюмируя настоящий раздел, следует констатировать тот факт, что несмотря на реваскуляризацию (ЧКВ с имплантацией стентов последних поколений или КШ) и назначение ДАТТ в течение как минимум "стандартного" периода времени, прогноз больных распространённым атеросклерозом определялся почти исключительно ТО, среди которых каждое пятое событие оказалось непосредственной причиной смерти. Таким образом, именно на ТО, а не на кровотечения следует ориентироваться при решении вопроса о продолжительности многокомпонентного антитромботического лечения.

Таким образом, нами было установлено, что в структуре исходов, определяющих прогноз обследованных больных, ТО преобладают над

кровотечениями. Поэтому именно высокий ишемический риск следует принимать во внимание в первую очередь при определении показаний для продления ДАТТ. К сожалению, при сравнении групп «стандартной» и продленной ДАТТ разницы в частоте случаев ТО обнаружить не удалось. Данный анализ был учитывал всех больных, включенных в исследование. Мы предположили, что польза от продления ДАТТ может быть получена в подгруппах, характеризующихся особенно высоким ишемическим риском. Для выделения таких подгрупп следовало прежде всего ориентироваться на предикторы ТО, поиск которых был предметом следующего фрагмента нашего исследования.

3.2. Клинические предикторы тромботических осложнений у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда

В таблице 8 представлены клинические характеристики больных в группах, сформированных в зависимости от наличия (n=44) или отсутствия ТО (n=194) в период проспективного наблюдения.

Больные с распространённым атеросклерозом и ИБС, перенесшие ТО, чаще курили (p=0,004), перенесли ИМ в анамнезе (p=0,015) и, вследствие чего, имели ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ менее 50% ишемического генеза (p=0,04). Стоит отметить, что больные, перенесшие ТО в период наблюдения, почти вдвое чаще перенесли повторные ОКС в анамнезе вдвое чаще (p=0,09). Статистически значимых различий по атеросклеротическому поражению различных сосудистых бассейнов не обнаружено, так как все пациенты имели распространенный атеросклероз с вовлечением более чем двух сосудистых бассейнов. Однако среди больных, перенесших ТО, практически каждый третий имел ИИ/ТИА в анамнезе до включения в исследование (p=0,0045). Несмотря на сопоставимую роль реваскуляризации коронарных артерий методом ЧКВ и КШ при наличии распространённого атеросклероза, среди больных, перенесших ТО, доля пациентов с ЧКВ вдвое превышала долю пациентов с КШ [15].

Таким образом, результаты однофакторного анализа продемонстрировали взаимосвязь ТО с классическими факторами риска – курением и ранее перенесенными тромботическими эпизодами в коронарном и цереброваскулярном бассейнах.

Относительно новыми оказались данные о худшем прогнозе при выборе ЧКВ в качестве начальной стратегии реваскуляризации миокарда. Анализ кривых выживаемости показал тенденцию к увеличению частоты ТО в группе ЧКВ по окончании первых шести месяцев после выполнения вмешательства. «В течение ближайшего года после индексной реваскуляризации различия между группами не достигли уровня статистической значимости. По истечении этого срока, формально совпавшего с медианой прекращения ДАТТ регистрировался статистически значимый прирост накопительной частоты ТО в группе пациентов, подвергнутых ЧКВ. К концу периода наблюдения доля больных без ТО в группах КШ и ЧКВ составила соответственно 0,82 по сравнению с 0,58 (ОР 2,78, 95% ДИ: 1,48-5,2; $p=0,0013$)» [15] (рисунок 3).

Таблица 8. – Клиническая характеристика пациентов, перенесших тромботические исходы за всё время наблюдения [15]

Показатель	ТО+(1) n=44	ТО-(2) n=194	p (1vs2)
Мужчины, n (%)	38 (86)	153 (78,8)	0,26
Возраст, лет (M±SD)	63,8±9,4	65±8,5	0,41
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	14 (31,8)	91 (47)	0,07
Артериальная гипертония, n (%)	40 (90,9)	178 (91,75)	0,86
Сахарный диабет, n (%)	14 (31,8)	62 (40)	0,98
Курение в анамнезе, n (%)	28 (63,6)	77 (39,7)	0,004
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	3(6,8)	28 (14,4)	0,18
ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ <50%, n (%)	13 (30)	32 (16,5)	0,04
Длительность ДАТТ, Med [ИКР]	369 [358;540]	384 [331;663]	0,62
Ишемическая болезнь сердца			
Индексная реваскуляризация методом ЧКВ, n (%)	29 (66)	96 (50)	0,05
Индексная реваскуляризация методом КШ, n (%)	15 (34)	98 (50)	0,05
Стенокардия напряжения 2-3 ФК	37 (84)	178 (9,7)	0,12
Повторные ОКС в анамнезе	6 (14)	12 (6,2)	0,09
Инфаркт миокарда в анамнезе больше года назад, n (%)	32 (73)	102 (52,6)	0,015

Продолжение таблицы 8

Показатель	ТО+(1) n=44	ТО-(2) n=194	p (1vs2)
Сопутствующий атеросклероз периферических артерий			
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	42 (95)	179 (92,2)	0,46
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	19 (43)	71 (36,6)	0,42
Перемещающаяся хромота ПА-ПБ стадии, n (%)	15 (34,1)	47 (24,2)	0,18
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	4 (9)	17 (8,7)	0,94
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	7 (16)	26 (13,4)	0,66
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	12 (27,3)	21 (10,8)	0,0045
Количество пораженных сосудистых бассейнов			
2 периферических бассейна+коронарные артерии, n (%)	15 (34)	51 (26,2)	0,29
3 периферических бассейна и более+коронарные артерии, n (%)	18 (40)	66 (34)	0,39

Примечания: КШ – коронарное шунтирование, ИИ – ишемический инсульт, ОКС – острый коронарный синдром, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТО – тромботические осложнения, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

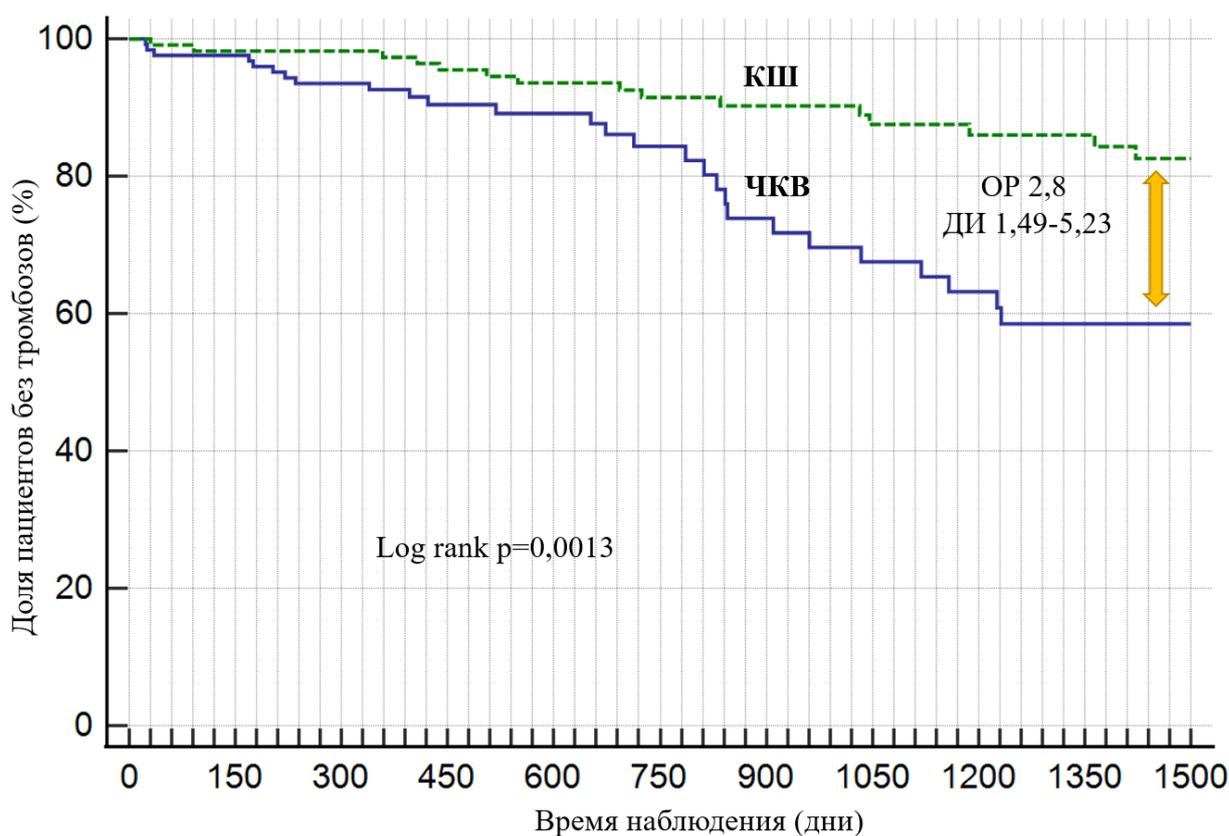


Рисунок 3. – Кривые дожития без ТО в зависимости от метода реваскуляризации миокарда среди пациентов со стабильной ИБС и распространённым атеросклерозом (n=238).

Примечания: p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, КШ – коронарное шунтирование, ОР – отношение рисков, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

«Напрямую сопоставлять группы ЧКВ и КШ было не вполне корректно, тем не менее, по основным клиническим факторам риска, полу, возрасту статистически значимых различий зарегистрировано не было» [15] (таблица 9). Обращает на себя внимание тот факт, что выделенные группы были сопоставимы по ИМ в анамнезе, однако среди пациентов, перенесших КШ, отмечалась большая доля больных как с цереброваскулярными осложнениями до вмешательства (p=0,006), так и с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением артерий данного бассейна. Группы не отличались по продолжительности ДАТТ (p=0,62).

Таблица 9. – Клиническая характеристика больных стабильной ИБС и распространённым атеросклерозом в зависимости от метода реваскуляризации миокарда

Показатель	ЧКВ, n=125	КШ, n=113	p (1vs2)
Мужчины, n (%)	104 (83)	87 (77)	0,23
Возраст, лет (M±SD)	65,4±9,2	63,9±8,1	0,18
Клинические факторы риска			
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	55 (44)	50 (44)	0,96
Сахарный диабет, n (%)	35 (28)	41 (36)	0,17
Курение в анамнезе, n (%)	56 (45)	49 (43)	0,82
Артериальная гипертония, n (%)	115 (92)	103 (91)	0,81
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	19 (15)	12 (11)	0,29
Продолжительность ДАТТ	406 [362;620]	365 [182;680]	0,62
Анамнез атеротромботических событий			
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	77 (62)	57 (50)	0,06
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	10 (8)	23 (20)	0,006
Тяжесть атеросклеротического поражения			
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	17 (14)	16 (14)	0,9
2 периферических бассейна + КА	35 (28)	31(27)	0,9

Продолжение таблицы 9

Показатель	ЧКВ, n=125	КШ, n=113	p (1vs2)
3 периферических бассейна + КА	46 (37)	38 (34)	0,6
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	53 (42)	37 (33)	0,12
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	108 (86)	113 (100)	0,0001
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	16 (13)	5 (4)	0,02
Перемещающаяся хромота IIА-IIБ класс, n (%)	43 (34)	19 (17)	0,002
Анамнез эрозивно-язвенного поражения ЖКТ			
Эрозивно-язвенное поражение слизистой желудка и/или ДПК, n (%)	49 (39)	33 (29)	0,1
Эрозивный гастрит, n (%)	36 (29)	21 (19)	0,06
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки, n (%)	18 (14)	17 (15)	0,88
Рак в анамнезе, n (%)	3 (2)	5 (4)	0,38

Примечания: КШ – коронарное шунтирование, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ЖКТ – желудочно – кишечный тракт, ИИ – ишемический инсульт, ИМТ – индекс массы тела, КА – коронарные артерии, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Таким образом, учитывая сложности в сопоставлении больных по типу вмешательства, всё же приходится констатировать тот факт, что КШ выигрывает у ЧКВ в долгосрочной перспективе. Поэтому мы сочли необходимым дополнительно проанализировать некоторые ангиографические и технические особенности выполненных эндоваскулярных вмешательств и их взаимосвязь с развитием ТО.

3.3. Технические особенности плановых процедур чрескожного коронарного вмешательства у больных стабильной ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением

Среди пациентов, перенесших процедуру реваскуляризации с выполнением ЧКВ, данные об особенностях оперативного вмешательства были доступны в 122 случаях из 125 (3 ЧКВ сопровождались проведением баллона с лекарственным покрытием без имплантации стентов). Всем пациентам были установлены стенты с современным лекарственным покрытием, материал которых отличается низкой тромбогенностью. Успешность вмешательства была оценена по ангиографии без применения технологий внутрисосудистой визуализации. У всех пациентов остаточный стеноз в бассейне, подвергнутом стентированию, не превышал 20%. Таким образом, можно было говорить о достижении ангиографического успеха в «целевом» сосуде, подвергнутом реваскуляризации.

Было установлено, что в реальной клинической практике оценка сложности коронарной анатомии по шкале SYNTAX I рассчитывается в единичных случаях, поэтому достоверно оценить нашу когорту пациентов с помощью данной шкалы представлялось весьма затруднительным. Альтернативным путём нами были оценены ангиографические факторы, характеризующие выполнение «комплексной» процедуры ЧКВ высокого риска [62]

В таблице 10 представлена частота встречаемости ангиографических факторов риска в группах больных, сформированных в зависимости от ТО.

Таблица 10. – Ангиографические предикторы тромботических осложнений при проведении чрескожных коронарных вмешательств

Критерии оценки ЧКВ	Все n=122	ТО (+), n=29 (1)	ТО (-), n=93 (2)	P 1 vs 2
Ангиографический успех	Достигнут у всех пациентов, n=122			
Осложнения в процессе индексного ЧКВ	Нет			
ЧКВ единственной проходимой артерии/шунта, n %	1	0	1 (1)	0,6
ЧКВ проксимального отдела ПНА, n %	34	8 (27)	26 (28)	0,96
ЧКВ ствола ЛКА, n %	37	9 (31)	28 (30)	0,92
Реканализация хронической окклюзии, n %	31	7 (24)	24 (26)	0,85
Бифуркационное стентирование, n %	0	3 (10)	17 (18)	0,32
∑ стентов у одного больного, Med [ИКР]	1[1;2]	1[1;2]	2[1;2]	0,05
Количество сосудистых сегментов, на которых выполнено вмешательство, Med [ИКР]	2[1;2]	1[1;2]	2[1;2]	0,043
Суммарная длина стентов, Med [ИКР]	32 мм [24; 48]	24 [20;41]	32 [24;49]	0,14
Суммарная длина стентов <26 мм, n % (отрезное значение получено в ходе ROC-анализа)	43	15 (52)	28 (30)	0,03
Без одноэтапной реваскуляризации всех стенозов, запланированных для вмешательства, n %	37	12 (41)	25 (24)	0,13

Примечания: Med – медиана, p – уровень значимости, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИКР – интерквартильный размах, ЛКА – левая коронарная артерия, ПНА – передняя нисходящая артерия, ТО – тромботические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Несмотря на наличие многососудистого коронарного поражения, «комплексность» ЧКВ, определенная в соответствии с общепринятыми критериями, оказалась относительно невысокой. Так, суммарное число имплантированных стентов в пересчете на больного составило 1 [1;2], медиана числа сосудистых сегментов, на которых выполнялось вмешательство, равнялась двум [1;2], а суммарная протяженность стентирования составила всего 32 мм [24; 48]). Кроме того, обращало внимание, что у 37% больных не была выполнена одноэтапная реваскуляризация всех стенозов, запланированных для реваскуляризации.

Было установлено, что именно отсутствие «комплексного» вмешательства ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом. Действительно, «по данным однофакторного анализа, связь с развитием ТО после плановых ЧКВ продемонстрировали следующие показатели: ЧКВ на ≤ 2 сегментах артерий ($p=0,02$, $\chi^2=5,4$), суммарная длина имплантированных стентов <26 мм ($p=0,03$, $\chi^2=4,48$, отрезное значение выбрано по результатам ROC - анализа), а также отсутствие одноэтапной реваскуляризации в индексную ЧКВ ($p=0,13$, $\chi^2=2,18$).

Как показано на рисунке 4 вероятность ТО закономерно увеличивалась по мере увеличения числа указанных ангиографических факторов риска. Так, у лиц с наличием не более одного фактора риска суммарная частота ТО составила 12,5% в сравнении с 32,7% и 35,7% в группах с сочетанием двух и трех ФР соответственно» [15].

Логично было предположить, что у лиц с многососудистой ИБС, каждый из обсуждаемых ангиографических показателей так или иначе отражал завершенность или «полноту» реваскуляризации. **В этой связи мы ввели интегральный показатель, отражающий «неполноту» проведенной реваскуляризации методом ЧКВ.** В последнюю группу нами отнесены больные, имевшие как минимум два из приведенных выше ангиографических ФР (ЧКВ на ≤ 2 сегментах, суммарная длина имплантированных стентов <26 мм, а также отсутствие одноэтапной реваскуляризации в индексную процедуру ЧКВ).



Рисунок 4. – Частота тромботических осложнений в зависимости от сочетания предикторов ангиографического риска тромботических осложнений.

Примечания: ТО – тромботические осложнения.

При сопоставлении исходов в группах, сформированных в зависимости от особенностей вмешательства на коронарных артериях, мы не обнаружили отличий в частоте ТО между коронарным шунтированием (логичным образом обеспечивающей восстановление кровотока во всех пораженных бассейнах) и ЧКВ с полной реваскуляризацией. Наихудший прогноз был в случае ЧКВ, не обеспечившей полной реваскуляризации миокарда. Было установлено, что полноценность, а не выбор метода реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ) имела определяющее значение для прогноза после выполненных плановых коронарных вмешательств (рисунок 5).

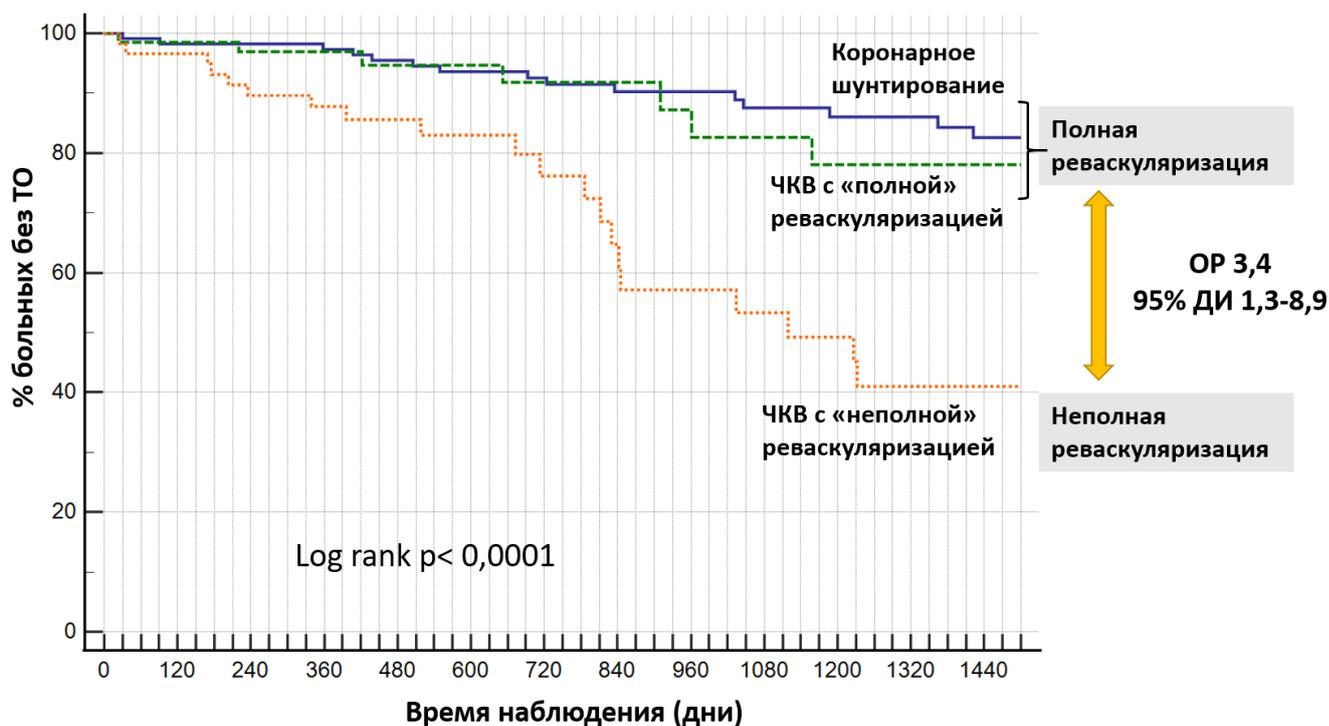


Рисунок 5. – Кривые дожития без тромботических осложнений в зависимости от «полноты» реваскуляризации миокарда: коронарное шунтирование ($n=112$), ЧКВ с «полной» ($n=58$) и «неполной» ($n=66$) реваскуляризацией.

Примечание: p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков, ТО – тромботические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

3.4 Поиск независимых предикторов тромботических осложнений у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда

Проанализировав клинические факторы риска ТО, были выделены наиболее вероятные предикторы ТО по данным однофакторного анализа. Основными факторами риска стали курение в анамнезе ($p=0,004$), ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ менее 50% ($p=0,04$), ИМ более года назад ($p=0,015$), ИИ/ТИА более года назад ($p=0,0045$) и «неполная реваскуляризация миокарда» при выполнении ЧКВ в индексную госпитализацию при включении в исследование ($p=0,0002$). ТО (ИМ, ИИ/ТИА) менее года до включения исследования не

встречались среди исследуемой выборки, так как являлись критериями невключения. При анализе клинической характеристики больных в зависимости от вида индексного вмешательства группа, перенесшая ЧКВ, характеризовалась большей частотой встречаемости ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ менее 50% ($p=0,0006$), а также имела более выраженное атеросклеротическое поражение брюшной аорты и её ветвей ($p=0,02$) и симптоматическое поражение артерий нижних конечностей ($0,002$). Однако данные факторы, отражающие распространенность атеросклеротического поражения, не показали значимость при однофакторном анализе в отношении развития ТО. Также следует отметить, что развитие ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ имело преимущественно ишемический генез, а статистически значимых различий по частоте ИМ между видами вмешательства не отмечалось ($p=0,06$).

Нами были впервые выделена наиболее тяжелая группа ЧКВ, имеющая сочетание двух и более компонентов интегрального показателя, отражающего «неполноту» реваскуляризации. Факт «неполной» реваскуляризации миокарда показал связь с развитием ТО по однофакторному анализу ($p=0,002$). Таким образом, в многофакторную модель были введены следующие факторы риска: курение в анамнезе, ИМ более года назад, ИИ/ТИА более года назад и «неполная» реваскуляризация миокарда.

Многофакторная модель, представленная на рисунке 6, достигла статистической значимости: мощность модели – $\chi^2=46$; $p<0,0001$. Такие клинические факторы риска, как тромботические исходы >12 месяцев до включения в исследование (ИИ/ТИА, ИМ), а также курение в анамнезе, оказались независимыми предикторами ТО и сохранили свою значимость, несмотря на введенные поправки. ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ, характеризующаяся высокой частотой ТО, не сохранила предсказательную ценность в общей модели, и была исключена из анализа. Наиболее значимым фактором риска, определяющим прогноз пациентов, оказалось «неполная» реваскуляризация миокарда при проведении ЧКВ. Такой вид вмешательства

приводил к увеличению рисков развития ТО в 5 раз (ОР 5,24; 95% ДИ 2,74-10,02; $p < 0,0001$).

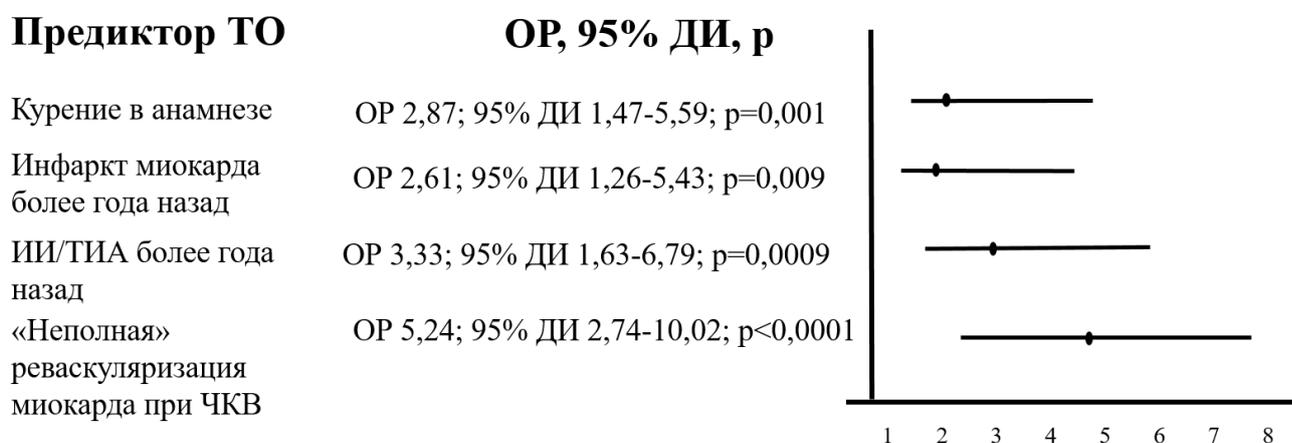


Рисунок 6. – Показатели, независимо связанные с развитием тромботических исходов у больных со стабильной ИБС и распространённым атеросклерозом после плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса).

Примечания: p – уровень значимости, ДИ – доверительный интервал, ИИ – ишемический инсульт, ОР – отношения рисков, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТО – тромботические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

3.5 Лабораторные предикторы прогноз-определяющих исходов у больных стабильной ИБС с распространённым атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда

3.5.1 Лабораторная оценка действия клопидогрела

3.5.1.1 Определение остаточной реактивности тромбоцитов

В протокол определения ОРТ «было включено 128 пациентов, из них 81% мужского пола, средний возраст составил 66 (58; 71) лет. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена» [16] в таблице 11.

Таблица 11. – Клиническая характеристика больных, которым выполнено определение остаточной реактивности тромбоцитов [16]

Показатель	Все пациенты (n = 128)
Пол: мужчины / женщины, n (%)	104 (81) / 24 (19)
Возраст, Med (ИКР 25%; 75%)	66 (58; 71)
Сахарный диабет, n (%)	38 (29)
Курение, n (%)	53 (41)
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	57 (44)
Артериальная гипертония, n (%)	112 (87)
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	21 (16)
Инфаркт миокарда более года назад, n (%)	74 (57)
ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ <50%, n (%)	28 (22)
Реваскуляризация миокарда: – коронарное шунтирование меньше 6–12 мес. назад, n (%)	35 (27)
– чрескожное коронарное вмешательство меньше 6–12 мес. назад, n (%)	93 (73)
ИИ и/или ТИА в анамнезе, n (%)	5 (4)
Реваскуляризация периферических артерий в анамнезе, n (%)	16 (13)
Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, n (%)	55 (43)
Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий, n (%)	115 (90)
Аневризма брюшного отдела аорты, n (%)	14 (11)
Перемещающаяся хромота ПА–ПБ класс, n (%)	40 (31)

Примечания: Med – медиана, ИИ – ишемический инсульт, ИКР – интерквартильный размах, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФВ – фракция выброса, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

В данной подгруппе больных «медиана ДАТТ составила 380 дней (ИКР [346; 447]). Частота ТО составила 9,9/100 пациенто-лет, а частота кровотечений – 4,4/100 пациенто-лет» [16] (большинство соответствовали типу BARC 2, не являющиеся фатальными или жизнеугрожающими). Определение остаточной реактивности тромбоцитов происходило на фоне приема блокатора P₂Y₁₂-рецепторов, клопидогрела в обязательном порядке.

Медиана значений OPT составила 163 PRU, ИКР [124;203]. Значения OPT характеризовались высокой вариабельностью: минимум – 1 PRU, максимум – 298 PRU, среднее значение составило 159,4 ± 62,8 PRU (гистограмма распределения представлена на рисунке 10). У 67% пациентов значения OPT соответствовали рекомендованному целевому терапевтическому диапазону, при котором формально обеспечена максимальная эффективность от приема препарата (85<PRU<208). Следует отметить, что, доля больных с превышением целевого циапазона (n=28, 22%) преобладала над больным с более низкими, по сравнению с рекомендованными, значениями (n=14, 11%).

Дополнительно нами был выполнен анализ распределения OPT у больных в зависимости от назначаемого препарата (рисунок 7). Среди больных, которым было выполнено определение OPT 28 пациентов получали оригинальный препарат

(медиана PRU 156, ИКР [118;188]) и 100 человек получали дженерик (медиана PRU 165, ИКР [125;205]).

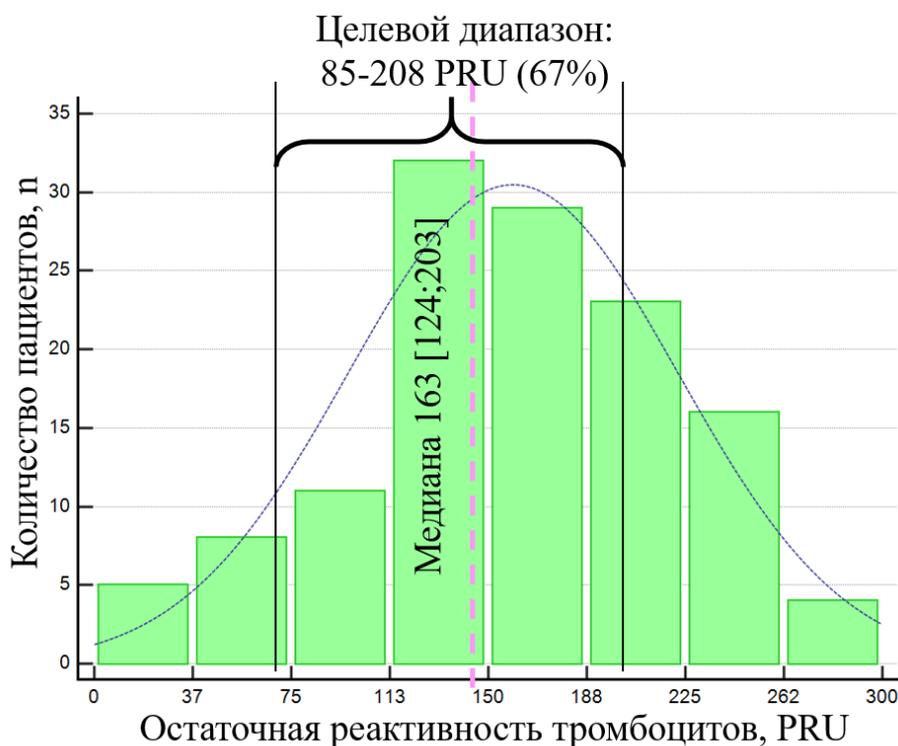


Рисунок 7. – Гистограмма распределения абсолютных значений остаточной реактивности тромбоцитов среди пациентов со стабильной ИБС и распространённым атеросклерозом (n=128). *Примечания: PRU – platelet reactivity unit.*

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

Статистически значимых различий по ОРТ в зависимости от типа препарата получено не было ($p=0,35$). На рисунке 8 представлено распределение ОРТ на терапии дженериками, характеризующееся крайне высокой вариабельностью значений выше и ниже целевого диапазона, в то время как подавляющее

большинство значений на терапии оригинальным препаратом оказались внутри рекомендованного целевого «терапевтического» диапазона.

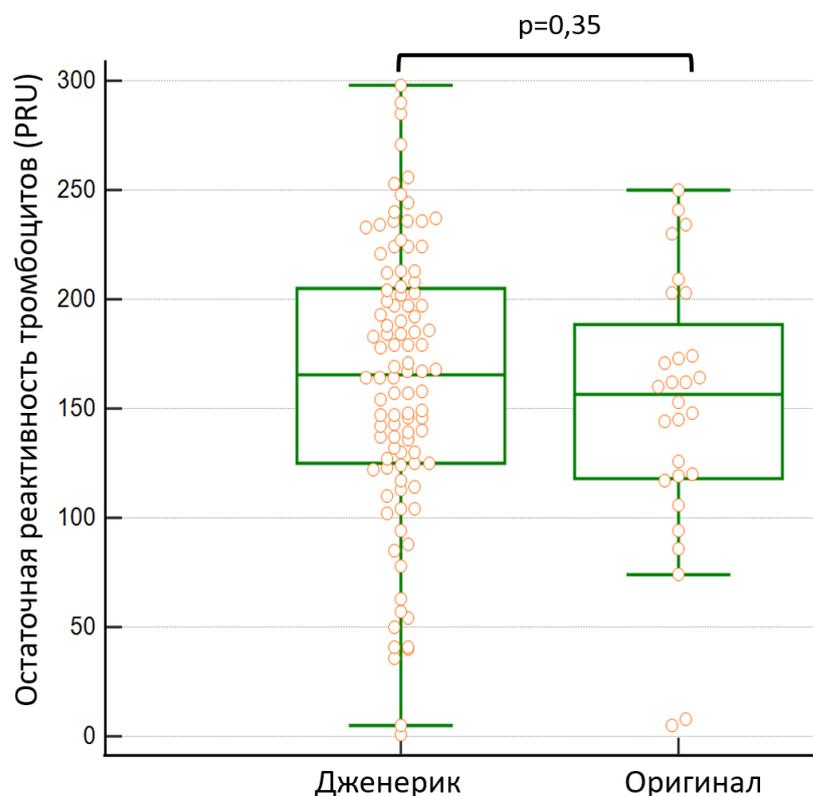


Рисунок 8. – Распределение уровней остаточной реактивности тромбоцитов в зависимости от назначаемого препарата (n-128).

При сравнении распределений значений ОРТ к АДФ у больных в зависимости от перенесенного тромботического исхода было показано, что медианы достоверно не различались ($184,5 \pm 81,9$ и $156,3 \pm 59,7$ соответственно, $p=0,113$). Учитывая высокую вариабельность значений ОРТ, для поиска оптимального отрезного значения, отражающего связь с прогноз-определяющими негативными исходами, был выполнен квинтильный анализ (таблица 12). «Как видно, частота кровотечений у пациентов, имевших ОРТ < 147 PRU (два нижних квинтиля распределения), была выше по сравнению с частотой кровотечений в трёх верхних квинтилях распределения: 12 против 3%, $p = 0,041$. Также имелась тенденция к увеличению частоты ТО у пациентов, имевших ОРТ ≥ 178 у.е.р. (два верхних квинтиля), по сравнению с частотой ТО в 3 нижних квинтилях, не

достигшая, однако, статистической значимости. Следует обратить внимание, что статистически значимые различия были достигнуты именно при сравнении частот кровотечений между квинтилями распределения ОРТ. Таким образом, связь с развитием кровотечений была наиболее вероятнее для выбранной подгруппы больных.

Таким образом, можно полагать, что у обследованных пациентов с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением, получавших АСК + клопидогрел, оптимальным «терапевтическим диапазоном» значений ОРТ является $178 > PRU > 147$. Пациенты, имевшие уровень ОРТ в пределах указанного диапазона, характеризовались наименьшей частотой любых прогноз-определяющих негативных исходов.» [16]

Таблица 12. – Квнтильный анализ распределения ОРТ для прогноз-ассоциированных исходов у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом (n = 128) [16]

ОРТ	Квинтили распределения			
	Q1–Q2	Q3	Q4–Q5	P
	1–147	148–178	179–298	
Тромбозы, n (%)	6 (12%)	1 (4%)	9 (18%)	$\Sigma Q1-3$ VS $\Sigma Q4-5$: 9% vs. 18% $p = 0,132$
Кровотечения, n (%)	6 (12%)	0	2 (4%)	$\Sigma Q1-2$ VS $\Sigma Q3-5$: 12% vs. 3% $p = 0,041$
Все исходы, n (%)	12 (24%)	1(4%)	11 (22%)	-

Примечания: p – уровень значимости, Q – квинтиль распределения, ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов. Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным

атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

3.5.1.2 Аллели гена CYP2C19, определяющие скорость метаболической трансформации клопидогрела у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов после плановой реваскуляризации миокарда

В настоящей работе исследование генетического полиморфизма было проведено в образцах цельной крови от 161 пациента. Полученные результаты представлены на диаграмме (рисунок 9).

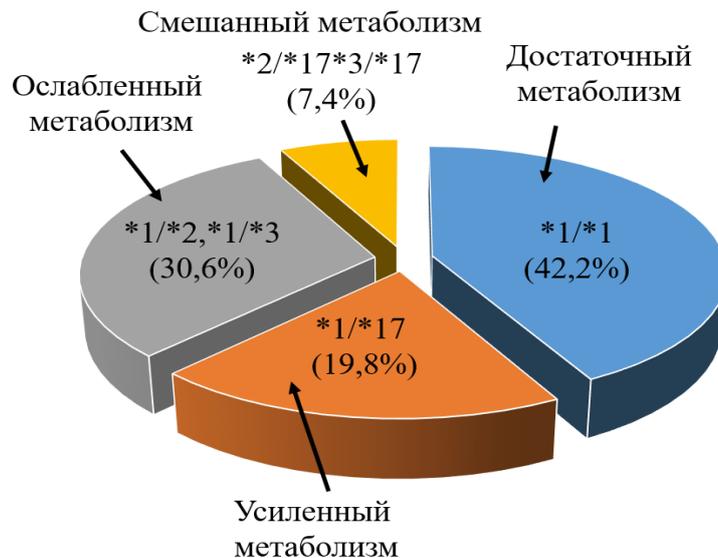


Рисунок 9. – Частота полиморфных аллелей гена CYP2C19 у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов после плановой реваскуляризации миокарда (n=161).

Среди исследуемой выборки около трети пациентов (30,6%) имели ослабленный метаболизм клопидогрела, что соотносится со средней частотой встречаемости полиморфных аллелей CYP2C19*2 и *3 в европейской популяции.

При этом следует отметить, что носителей аллелей гомозиготного типа практически не обнаружено (выявлено две гомозиготы по аллелю *CYP2C19*2/2*, отдельный анализ исходов которых не повлиял на результаты).

Нами была более детально проанализирована связь генетического полиморфизма с исходами, определяющими прогноз, среди 128 пациентов, имеющих данные о значениях ОРТ (таблица 13).

«Частота ТО среди пациентов с аллелями ослабленного метаболизма препарата (*CYP2C19*2* и **3*) не отличалась от таковой среди лиц без нарушения метаболизма, таким образом, носительство полиморфных аллелей ослабленного метаболизма не имело прогностической ценности в отношении развития ТО. Напротив, у лиц с ускоренным метаболизмом клопидогрела (*CYP2C19*17*) имелась тенденция к более высокой частоте кровотечений по сравнению с больными, являвшимися носителями «дикого» генотипа *CYP2C19*1/1*.» [16]

Таблица 13. – Полиморфизм цитохрома CYP2C19*1, *2, *3, *17 среди 128 пациентов со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом [16]

	Всего, n = 128 (%)	ТО (+) (n = 16)	ТО (-) (n = 112)	P	ГО (+) (n = 8)	ГО (-) (n = 120)	P
<i>CYP2C19*1/*1</i> (достаточный метаболизм), n (%)	51 (40%)	7 (44%)	44 (39%)	0,42	1 (13%)	50 (42%)	0,1
<i>CYP2C19*1/*2, *1/*3</i> (ослабленный метаболизм), n (%)	27 (21%)	4 (25%)	23 (21%)	0,7	2 (25%)	25 (21%)	0,79
<i>CYP2C19*1/*17</i> (усиленный метаболизм), n (%)	40 (31%)	3 (19%)	37 (33%)	0,39	5 (63%)	35 (29%)	0,05

Примечание: ТО – тромботические осложнения, ГО – геморрагические осложнения.

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

Таблица 14. – Клинические факторы риска и генетические показатели, оказывающие влияние на уровень остаточной реактивности тромбоцитов (однофакторный анализ), n = 128 [16]

Фактор риска	Уровень ОПТ		ОШ, 95% ДИ	P
	>147 PRU, n = 75	≤147 PRU, n = 53		
<i>CYP2C19*17, n (%)</i>	21 (28%)	19 (36%)	1,4 (0,6–3)	0,04
<i>CYP2C19*2/3, n (%)</i>	21 (28%)	6 (11%)	0,32 (0,11–0,86)	0,02
Возраст >65 лет, n (%)	45 (60%)	26 (49%)	0,6 (0,3–1,2)	0,18
Хроническая болезнь почек с СКФ ≤60 мл/мин, n (%)	9 (12%)	12 (23%)	2,1 (0,8–5,4)	0,12
Индекс массы тела <24 кг/м ² , n (%)	7 (9%)	12 (23%)	2,8 (1,0–7,6)	0,046
Гемоглобин менее 11 г/дл, n (%)	1 (1,3%)	8 (15%)	13 (1,6–26,1)	0,01
Сахарный диабет, n (%)	24 (32%)	14 (26%)	0,7 (0,3–1,6)	0,4
Курение, n (%)	32 (43%)	21 (40%)	0,8 (0,4–1,7)	0,7

Продолжение таблицы 14

Фактор риска	Уровень ОРТ		ОШ, 95% ДИ	P
	>147 PRU, n = 75	≤147 PRU, n = 53		
Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса менее 60%, n (%)	16 (21%)	12 (23%)	1,1 (0,4–2,5)	0,89
Периферический атеросклероз (2 сосудистых бассейна и более), n (%)	30 (40%)	20 (38%)	0,9 (0,4–1,8)	0,74
Эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, n (%)	32 (43%)	18 (34%)	0,7 (0,3–1,4)	0,29

Примечание: PRU – platelet reactivity unit, ДИ – доверительный интервал, ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов, ОШ – отношение шансов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

3.5.1.3 Роль лабораторной оценки действия клопидогрела в прогнозировании геморрагических осложнений

«Как видно, результаты фармакогенетического анализа и определения ОРТ позволили прогнозировать, в первую очередь, развитие кровотечений, нежели, чем ишемических событий. Прогностическая ценность указанных лабораторных маркеров требовала дальнейшего подтверждения в рамках многофакторного анализа, включавшего также и клинические факторы риска.

На первом этапе нами был предпринят поиск показателей, связанных с «низкими» значениями ОРТ (<147 PRU) (таблица 15). В модель бинарной логистической регрессии были введены генетические показатели (CYP2C19*17 и *2/3), а также клинические факторы, ассоциируемые с кровотечениями по данным валидированных шкал риска (мы использовали хорошо известную шкалу оценки риска кровотечений Академического Исследовательского Консорциума - ARC-HBR)» [16].

Показано, что «наличие анемии, ХБП, низкой массы тела, а также пожилого возраста имеет связь с низкой ОРТ ($p < 0,2$). Носительство полиморфизмов ускоренной биотрансформации клопидогрела (CYP2C19*17) статистически значимо ассоциировалось с низкой ОРТ, в то время как носительство полиморфизмов ослабленной функции изофермента CYP2C19*2/*3 была связана с высокими значениями ОРТ» [16].

Для подтверждения полученных результатов следующим шагом являлось выполнение многофакторного анализа. «Для поиска независимых предикторов кровотечений была использована модель пропорциональных рисков Кокса. В многофакторный анализ была включена «низкая» ОРТ, а также генетические и клинические показатели, продемонстрировавшие связь с низким уровнем ОРТ. Как видно, ОРТ утратила самостоятельное прогностическое значение, а независимыми предикторами кровотечений оказались низкая масса тела (ИМТ менее 24 кг/м²) и носительство полиморфных аллелей CYP2C19*17 без *2/3, обуславливающих ускоренный метаболизм препарата в печени. Результаты многофакторного анализа

представлены в таблице 15. Статистическая мощность модели составила $\chi^2 = 9,5$, $p = 0,008$ » [16].

Таблица 15. – Независимые предикторы кровотечений у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса) (n = 128) [16]

Клинические и лабораторные факторы риска кровотечений	ОР	95% ДИ	P
Индекс массы тела менее 24 кг/м ²	8,6	1,85–40,6	0,0061
Полиморфизм аллелей <i>CYP2C19*17</i> без *2/3 (усиленный)	4,8	1,1–22,2	0,0458
ОРТ <147 PRU	Переменные не вошли в многофакторную модель		
Гемоглобин <11 г/дл			
Периферический атеросклероз			
ХБП с СКФ менее 60 мл/мин			

Примечания: PRU – platelet reactivity unit, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков. Данные опубликованы в статье «Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.»

Таким образом, при продлении ДАТТ именно ТО определяли дальнейший прогноз пациентов. При лабораторной оценке действия клопидогрела не было

получено статистически значимой связи ОРТ или фармакогенетических маркеров с ТО. В отличие от ТО отмечалась тенденция к увеличению частоты кровотечений в двух нижних квинтилях распределения ОРТ, а также высокая частота встречаемости аллеля ускоренной биотрансформации препарата (CYP2C19*17) среди лиц, перенесших кровотечения. Аллель ускоренной биотрансформации как единственный лабораторный предиктор кровотечений сохранила значимость в многофакторном анализе методом логистической регрессии после введения поправок на представленные переменные (клинические факторы риска). Поэтому, учитывая низкую частоту кровотечений на фоне приема клопидогрела, определение ОРТ и аллельных вариантов гена CYP2C19*17, целесообразно проводить для контроля безопасности приема ДАТТ и увеличения приверженности к терапии, нежели при принятии решения о необходимости продления/планового завершения терапии.

3.5.2 GDF-15 (ростовой фактор дифференцировки-15)

Концентрация GDF-15 была определена у 99 пациентов, включенных в исследование (41%). Медиана уровня GDF-15 составляла 960 пг/мл, ИКР [627;1662]. Гистограмма распределения уровня GDF-15 представлена на рисунке 10.

Для поиска возможных взаимосвязей уровня GDF-15 с развитием прогноз-определяющих исходов был выполнен квинтильный анализ (таблица 16). Таким образом, частота ТО была несколько выше в трех нижних квинтилях распределения в сравнении с квинтилями IV-V (18% против 5%), однако эта разница не достигла статистической значимости ($p=0,11$). Для кровотечений связь с уровнем GDF была обратной. Данных осложнений было в целом немного, но все они регистрировались в трех верхних квинтилях распределения с отрезным значением $GDF-15 > 873$ пг/мл (0% против 7%).

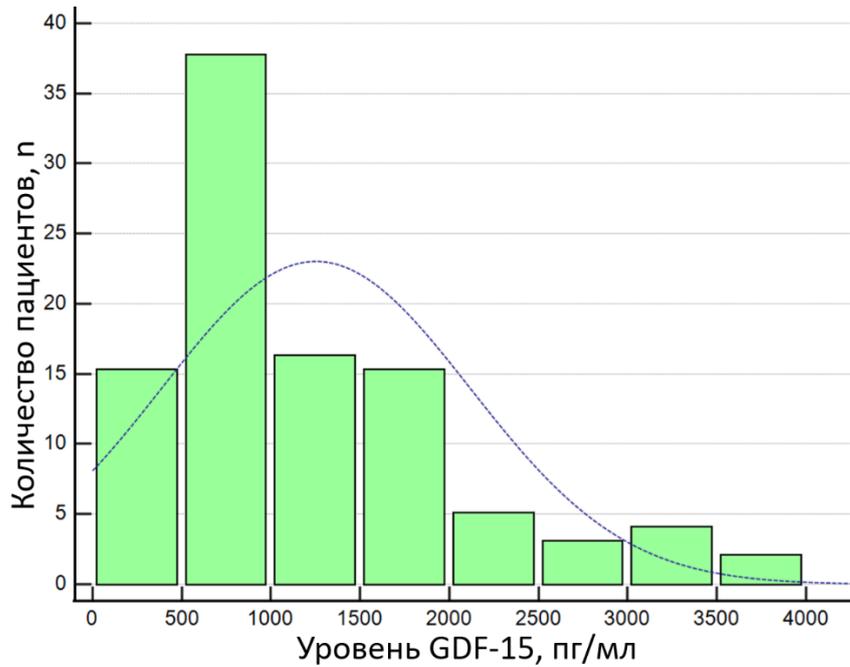


Рисунок 10. – Частотная гистограмма распределения абсолютных значений концентрации GDF-15 у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом (n = 99)

Таблица 16. – Квнтильный анализ распределения GDF-15 для прогноз-ассоциированных исходов у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом (n = 128).

Уровень GDF, пг/мл	Квнтили распределения GDF-15					P
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	255-571	583-860	873-1124	1125-1850	1854-4680	
Тромбозы, n (%)	2 (10%)	5 (25%)	4 (20%)	1(5%)	1(5%)	Σ Q1-3 VS Σ Q4-5: 18% vs. 5% p = 0,11
Кровотечения, n (%)	0	0	2(10%)	1(11%)	1(5%)	Σ Q1-2 VS Σ Q3-5: 0% vs. 7%

Примечания: Q – квинтиль распределения.

Очень близкие значения $GDF-15 > 877$ пг/мл, определяющие риск развития кровотечений, были получены в ходе ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) составила 0,641 (95% ДИ 0,53-0,73; специфичность – 44,2%; чувствительность – 100).

Нами был проведен поиск клинических факторов, наличие которых могло бы быть связано с повышением концентрации $GDF-15$ выше указанной отрезной границы (≥ 877 пг/мл) (таблица 17). Пациенты с уровнем $GDF-15$ больше 877 пг/мл преимущественно были старше 65 лет ($p=0,0022$) и характеризовались высокой частотой факторов риска, ассоциированных с ТО, такими как артериальная гипертония ($p=0,026$), СД ($p=0,011$) и ХБП со снижением СКФ менее 60 мл/мин ($p=0,0025$) [11].

Таблица 17. – Частота встречаемости клинических факторов риска в зависимости от уровня $GDF-15$ (отрезная граница – 877 пг/мл).

Показатель	GDF-15 ≥ 877 пг/мл, n=58	GDF-15 < 877 пг/мл, n=41	P
Мужчины, n (%)	49 (84)	30 (73)	0,17
Возраст ≥ 65 лет, n (%)	38 (65)	14 (34)	0,0022
Артериальная гипертония, n (%)	55 (95)	33 (80)	0,026
Сахарный диабет, n (%)	22 (34)	6 (15)	0,011
Хроническая болезнь почек, n (%)	17 (29)	2 (5)	0,0025
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	34 (58)	24 (58)	0,99
Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса <50%, n (%)	13 (22)	9 (22)	0,95
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	3 (5)	2 (5)	0,94

Продолжение таблицы 17

Показатель	GDF-15 \geq877 нг/мл, n=58	GDF-15 < 877 нг/мл, n=41	P
Периферический атеросклероз \geq 2 сосудистых бассейнов n (%)	27 (46)	13 (32)	0,14

Клинические факторы риска, продемонстрировавшие связь с повышением концентрации GDF-15, были включены в многофакторный анализ методом логистической регрессии. По данным многофакторной модели, связь с повышением GDF-15 была установлена для пожилого возраста (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,04-6,6; $p=0,04$), СД (ОШ 3,76; 95% ДИ 1,28-11,03; $p=0,015$) и ХБП (ОШ 5,56; 95% ДИ 1,11-27,79; $p=0,036$). К сожалению, дополнительное включение этих показателей вместе с GDF-15 в многофакторный анализ, предсказывающий кровотечения, было невозможно, учитывая очень небольшое число данных событий.

3.5.3 Д-димер

Концентрация Д-димера в крови были определена у 149 пациентов с использованием метода ИФА. Максимальное значение составило 2238 нг/мл, а минимальное – 90 нг/мл. Медиана концентрации Д-димера составляет 710 нг/мл [458;1016]. Гистограмма распределения концентраций Д-димера представлена на рисунке 11.

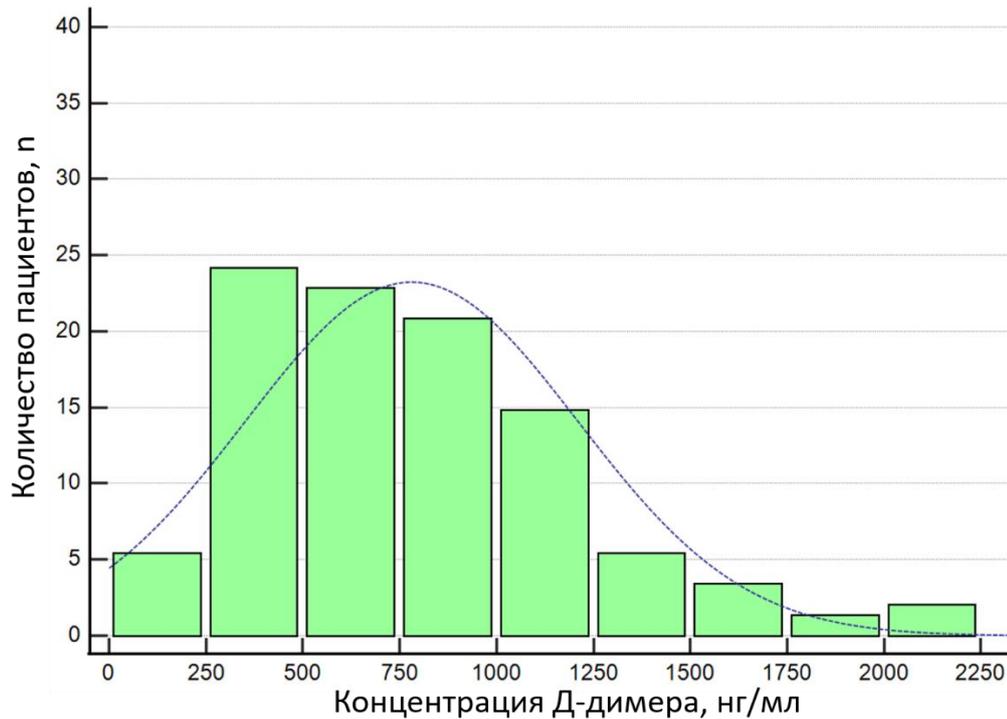


Рисунок 11. – Гистограмма распределения абсолютных значений концентрации Д-димера среди пациентов со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом (n=149)

По данным квинтильного анализа связь любых прогноз-определяющих исходов с уровнем Д-димера среди исследуемой когорты не обнаружена (таблица 18). По данным проведенного ROC-анализа также не была установлена связь Д-димера с ТО (AUC 0,606; 95% ДИ 0,522-0,685; $p = 0,12$) и кровотечениями (AUC 0,54; 95% ДИ 0,45-0,62; $p = 0,66$). Согласно полученным данным, для пациентов с многососудистой ИБС и наличием распространенного атеросклеротического поражения связь Д-димера с развитием любых прогноз-определяющих негативных исходов установлена не была.

Таблица 18. – Квнтильный анализ распределения концентрации Д-димера для прогноз-ассоциированных исходов у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом, (n = 149)

Д-димер, нг/мл	Квнтили распределения					
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P
	90-416	420-626	634-848	848-1079	1116-3870	
Тромбозы, n (%)	11 (35%)	3 (10%)	6 (20%)	4(14%)	3(10%)	$\sum Q1-2$ VS $\sum Q3-5$:23% vs. 14%, p = 0,16
Кровотечения, n (%)	2(6%)	5(17%)	0	3(10%)	3(10%)	$\sum Q1-2$ VS $\sum Q3-5$:12% vs. 7%, p=0,28

Примечания: Q – квнтиль распределения

Отдельно нами был выполнен анализ концентрации Д-димера в различных возрастных подгруппах в зависимости от перенесенных тромботических исходов (рисунок 12).

Как видно на диаграмме, концентрация Д-димера увеличивается с возрастом пациентов, однако статистически значимых различий по концентрации Д-димера в зависимости от исходов получено не было. В связи с этим роль Д-димера как маркера стратификации риска требует дополнительного исследования.

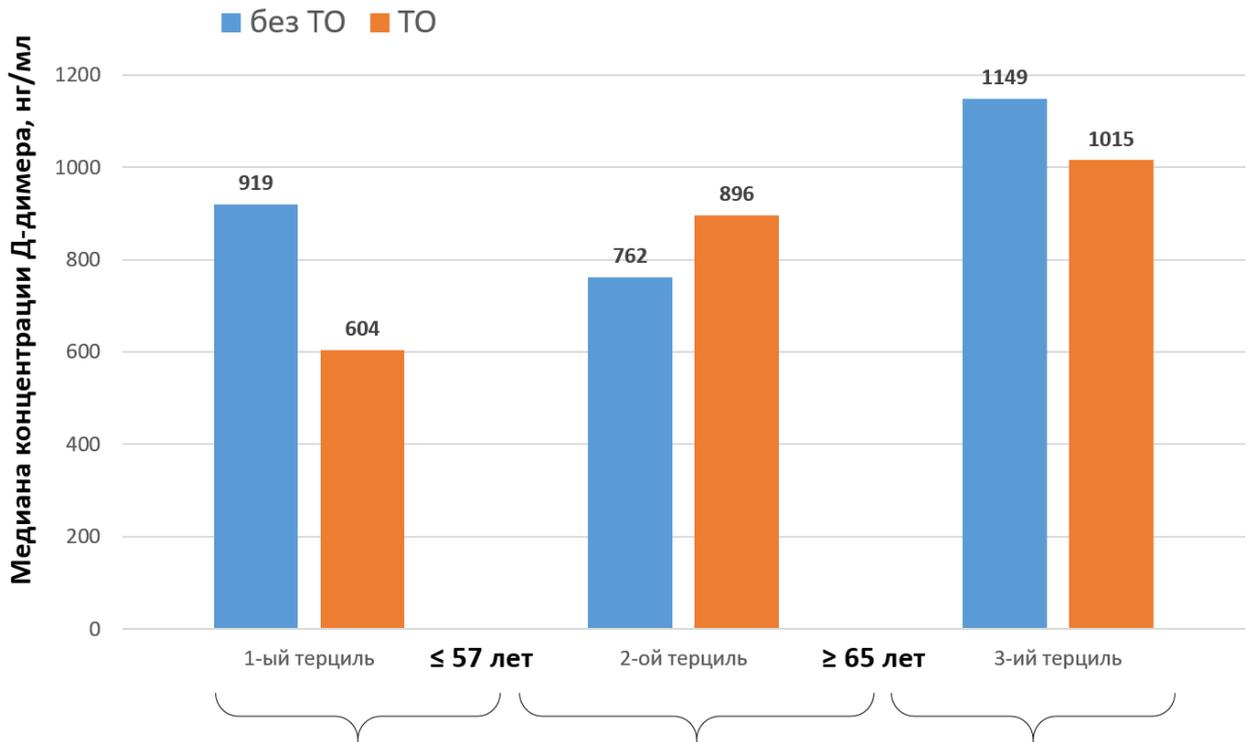


Рисунок 12. – Концентрации Д-димера в зависимости от перенесенных тромботических исходов и возраста больных, n=149. *Примечания: ТО – тромботические осложнения.*

3.5.4 Фактор фон Виллебранда

Фактор фон Виллебранда был определен у 120 пациентов стабильной ИБС, имеющих распространенное атеросклеротическое поражение сосудов. Максимальное значение составило 434% от референсного уровня, а минимальное – 48%. Медиана значений vWF 150% [123;190]. Гистограмма распределения значений vWF представлена на рисунке 13.

По данным квинтильного анализа связь концентрации vWF с развитие любых прогноз-определяющих исходов среди исследуемой когорты не обнаружена (таблица 19).

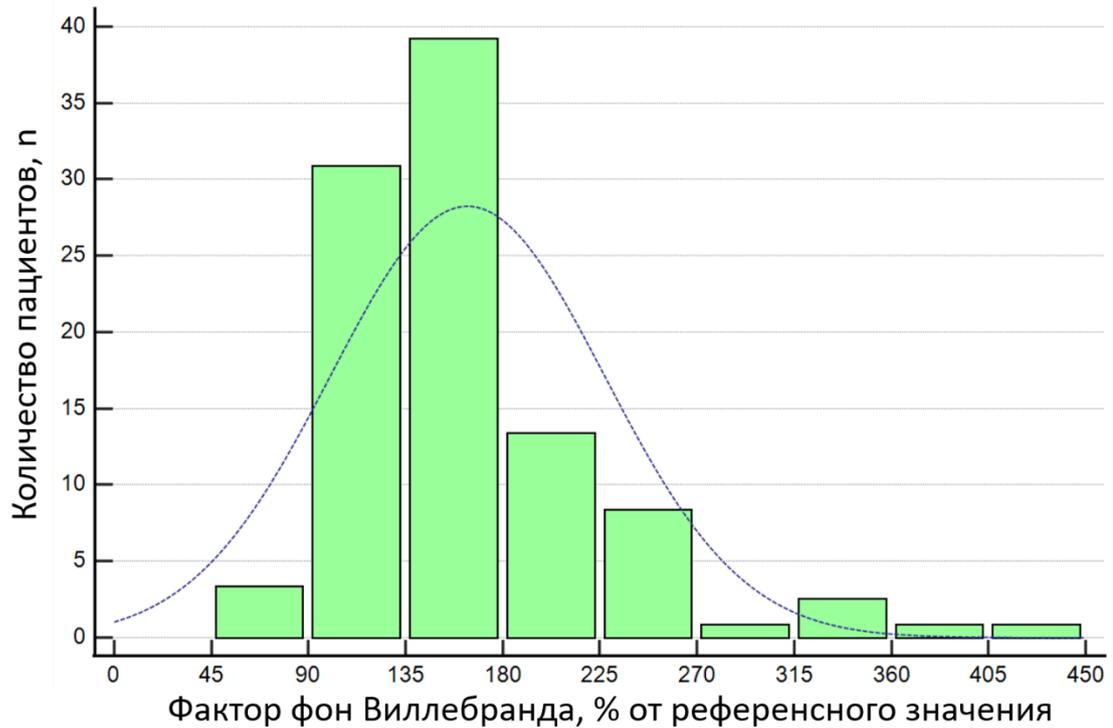


Рисунок 13. – Гистограмма распределения vWF в % среди пациентов со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом (n=120).

Таблица 19. – Квнтильный анализ распределения vWF для прогноз-ассоциированных исходов у пациентов с ИБС и распространенным атеросклерозом (n = 120)

vWF, %	Квнтили распределения					P
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
	48-115	116-139	139-160	163-199	206-434	
Тромбозы, n (%)	4 (17%)	4 (17%)	3 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	$\sum Q1-2$ VS $\sum Q3-5: 17\%$ vs. 11%, p = 0,38
Кровотечения, n (%)	1 (4%)	2 (8%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	$\sum Q1-2$ VS $\sum Q3-5: 3\%$ vs. 8%, P=0,67

Примечания: Q – квинтиль распределения, vWF – von Willebrand factor.

Для поиска отрезного значения, связанного с развитием прогноз-определяющих негативных исходов, был проведен ROC-анализ. Не было обнаружено статистически значимой связи vWF с ТО (площадь под кривой = 0,557; 95% ДИ 0,464-0,648, $p=0,5045$) и кровотечениями (площадь под кривой = 0,527; 95% ДИ 0,433-0,618, $p=0,7508$). Таким образом, связь vWF с исходами для пациентов, включенных в исследование, не была установлена.

3.6 Целесообразность продления ДАТТ у больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением после плановой реваскуляризации миокарда

Одной из ключевых задач нашего исследования являлся **поиск оптимальных кандидатов для продления ДАТТ** среди больных ИБС, имеющих распространенный атеросклероз. Как видно из предыдущих разделов, в структуре исходов преобладали ТО.

Больные с высоким риском ишемических осложнений характеризовались:

- перенесенным в прошлом (> 12 месяцев назад) ИМ (n=134)
- перенесенным в прошлом (> 12 месяцев назад) ИИ/ТИА (n=33),
- курением в анамнезе (n=105),
- индексным ЧКВ без полной реваскуляризации миокарда (n=66).

Именно в этих подгруппах наиболее высокого риска мы сочли целесообразным оценить пользу от продления ДАТТ.

Больные с перенесенным ИМ (n=134)

Пациенты с распространенным атеросклерозом характеризуются высоким бременем атеротромботических осложнений, в частности высокой частотой ИМ в анамнезе (зарегистрирован у каждого второго пациента – 56%). Анализ кривых

выживаемости еще раз подтвердил высокую вероятность развития ТО у лиц с ИМ в анамнезе.

Среди пациентов, перенесших ИМ более года назад, 98 получили продленную ДАТТ, а 36 перешли на монотерапию аспирином по истечении стандартной продолжительности терапии. В зависимости от сроков терапии пациенты с ИМ не отличались по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам.

К концу периода наблюдения доля перенесших ТО среди указанной категории больных составила почти 40%. Как показано на рисунке 14, вероятность развития ТО никак не модифицировалась продлением ДАТТ свыше 12 месяцев.

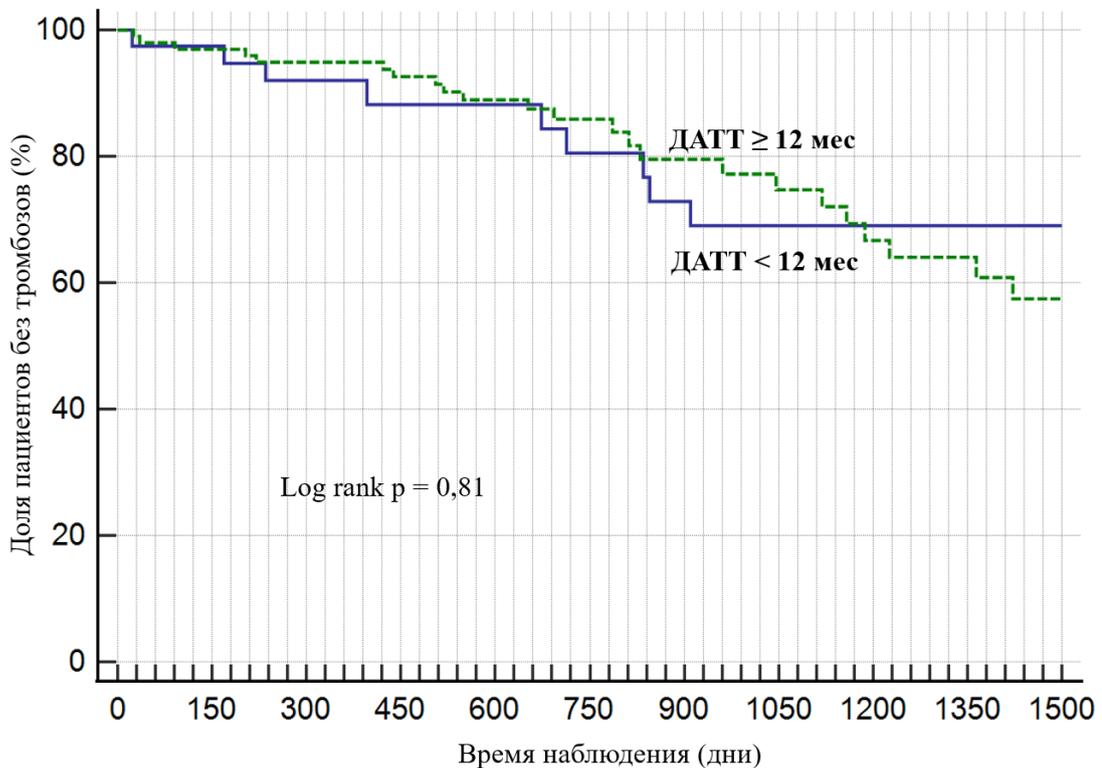


Рисунок 14. – Кривые дожития без тромботических осложнений у больных, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе (n=134). *Примечания: ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия.*

Больные с перенесенным ИИ / ТИА (n=33)

Группа с перенесенным ИИ/ТИА также характеризовалась высоким риском повторных ТО в любом сосудистом бассейне. В отличие от подгруппы с ИМ, продленное назначение ДАТТ в случае предшествующих цереброваскулярных эпизодов явно ухудшало прогноз (рисунок 15). Основываясь на данных международных исследований и учитывая «хрупкость» больных, можно было предположить, что данная группа будет характеризоваться высокой частотой кровотечений. Однако среди пациентов, перенесших ИИ в анамнезе, практически не зарегистрировано кровотечений (n=1). Наиболее вероятно низкая частота кровотечений может быть связана с малым количеством больных в подгруппе. В связи с этим оценить риски от продления ДАТТ в отношении развития кровотечений не представлялось возможным.

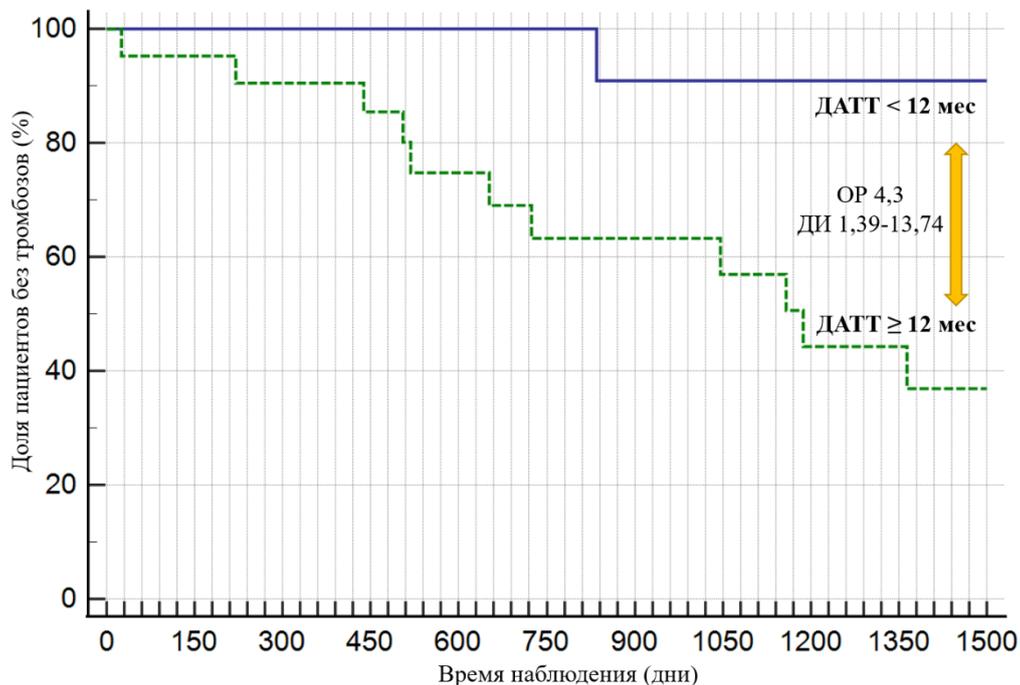


Рисунок 15. – Кривые дожития без тромботических осложнений у больных, перенесших ишемический инсульт/транзиторную ишемическую атаку в анамнезе (n=33). *Примечания: ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков.*

Среди пациентов, перенесших ИИ/ТИА более года назад, 21 пациент получил продленную ДАТТ, а 12 перешли на монотерапию аспирином по истечении стандартной продолжительности терапии. В зависимости от сроков терапии пациенты с ИИ/ТИА значимо не отличались по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам. Однако, учитывая небольшую численность представленных на рисунке 18, сделать однозначные выводы о статистически значимых различиях между группами ДАТТ не представляется возможным.

Больные с курением в анамнезе (n=105)

Одним из наиболее известных факторов риска, ассоциированных с ТО, является курение в анамнезе (44% от всей выборки пациентов). Курение, как и предшествующие сосудистые катастрофы, ассоциировалось с увеличением риска ТО на протяжении всего периода наблюдения. Доля курящих пациентов, перенесших ТО за всё время наблюдения, составила около 63%. Таким образом, прогноз курящих больных был в большей степени связан с наличием сопутствующих факторов риска (например, ИМ в анамнезе).

Среди курящих пациентов 70 человек получили продленную ДАТТ, а 35 перешли на монотерапию аспирином по истечении стандартной продолжительности терапии. Группы ДАТТ внутри данной категории, как и в предыдущих разделах, были сопоставимы по клинической характеристике. Однако у курящих больных продление приема ДАТТ также не оказывало положительного влияния на прогноз (рисунок 16).

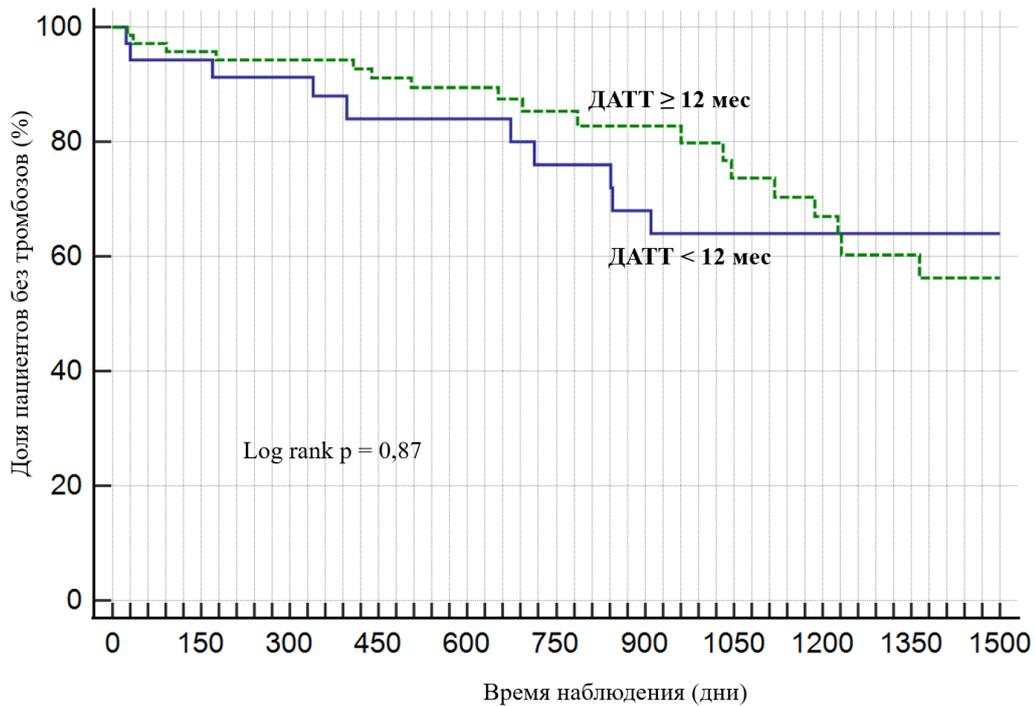


Рисунок 16. – Кривые дожития без тромботических осложнений у курящих больных (n=105). *Примечания: ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия.*

Больные, подвергнутые ЧКВ без «полной» реваскуляризации миокарда (n=66)

Данная категория больных характеризовалась наиболее неблагоприятным прогнозом в отношении развития ТО (рисунок 17). К сожалению, так как включение больных в исследование началось с 2018-2020хх годов, возможности для рутинной оценки функциональной значимости стенозов и внутрисосудистой визуализации как самих атеросклеротических бляшек, так и имплантированных стентов были весьма ограничены и не имели прочной доказательной базы, основываясь на действующих в то время экспертных документах.

Тем не менее, в условиях многососудистого диффузного поражения коронарных артерий подобное «ограниченное» стентирование не обеспечивало полноценного покрытия атеросклеротических бляшек, оптимального позиционирования стентов и предотвращения развития краевых диссекций. Кроме

того, нельзя было исключить отсутствие вмешательства на наиболее «уязвимых» стенозах, которые впоследствии могли явиться причиной развития ОКС.

Все эти проблемы могли бы по крайней мере отчасти быть решены путем продления ДАТТ. Среди группы «неполной» реваскуляризации миокарда пациенты оказались разделены поровну в зависимости от продления ДАТТ и представляли выборки, сопоставимые по клиническим характеристикам: 34 человека перешли на монотерапию АСК по окончании стандартных сроков приема, а 32 продолжили прием терапии в рамках продленной профилактики ишемических осложнений. Как показано на рисунке 17, в случае продления ДАТТ после «неполной» реваскуляризации миокарда методом ЧКВ вероятность ТО уменьшалась в 5 раз по сравнению со стандартными сроками приема терапии.

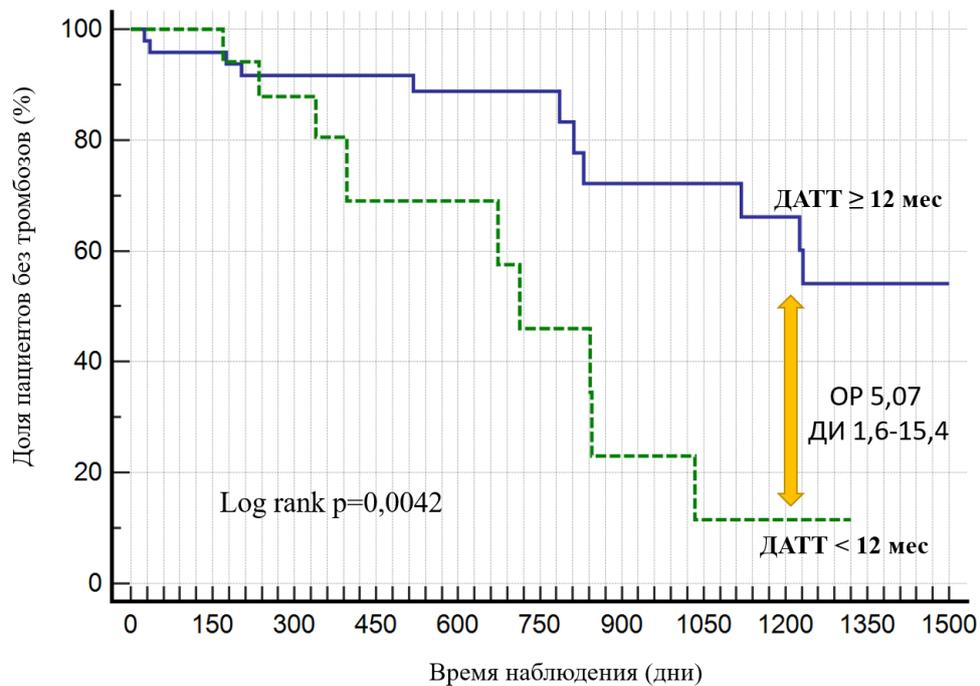


Рисунок 17. – Кривые дожития без тромботических осложнений у больных, перенесших чрескожные коронарные вмешательства с «неполной» реваскуляризацией миокарда, в зависимости от продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии (n=66).

Примечания: ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков.

Таким образом, среди всех подгрупп высокого риска **польза от продления ДАТТ** была отмечена **только у лиц, подвергнутых ЧКВ без полной реваскуляризации миокарда**. У этих пациентов продление ДАТТ свыше 12 месяцев снижает вероятность развития ТО в 5 раз (ОР 5,07; 95% ДИ 1,6-15,4). При более детальном анализе установлено, что значимое расхождение кривых ТО у больных, перенесших ЧКВ в зависимости от продолжительности ДАТТ наступает через год наблюдения (до 360 дней: $p=0,17$; после 360 дней до окончания наблюдения: $p=0,006$). При выполнении повторной переоценки вклада клинических факторов риска в развитие ТО в зависимости от продолжительности антитромбоцитарной терапии ещё раз подтверждена отрицательная роль ЧКВ в сочетании с коротким периодом ДАТТ (рисунок 18). Такой вид вмешательства приводил к увеличению рисков развития ТО почти в 7 раз (ОР 6,7; 95% ДИ 4,7-48; $p<0,0001$). При этом обсуждаемые ранее клинические факторы риска сохранили свою значимость. Мощность модели – $\chi^2=40$; $p<0,0001$.

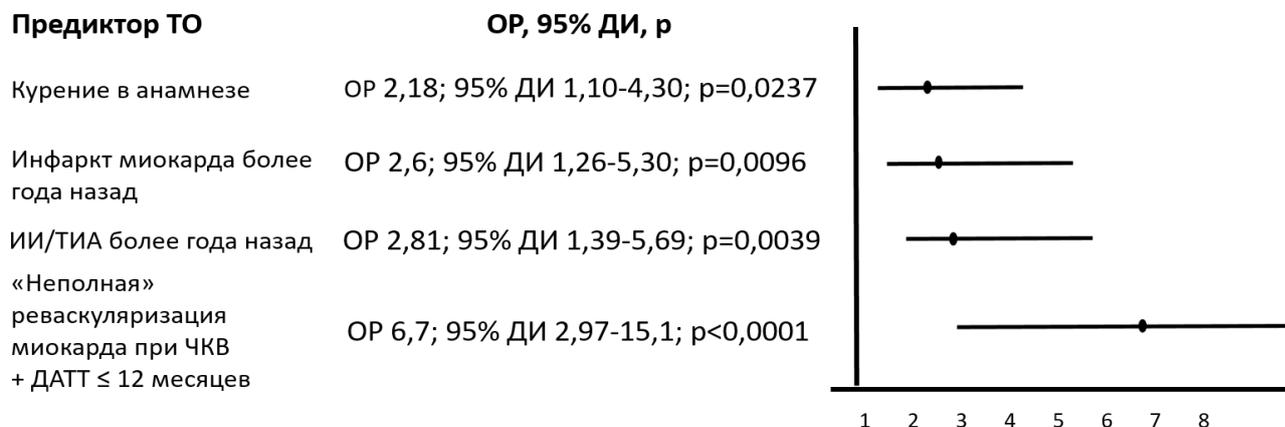


Рисунок 18. – Показатели, независимо связанные с развитием тромботических исходов у больных со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом после плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса). *Примечания: p – уровень значимости, ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ – доверительный интервал, ИИ – ишемический инсульт, ОР – отношения рисков, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ТО – тромботические осложнения, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.*

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее проспективное когортное наблюдательное исследование посвящено многокомпонентной антитромбоцитарной терапии больных, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда. Определение оптимальной продолжительности такой терапии не имеет однозначного простого решения. С одной стороны, действующие российские и международные рекомендации по лечению больных стабильными формами ИБС предусматривают рутинное ограничение продолжительности многокомпонентного лечения (до 3-6 месяцев), принимая во внимание потенциальную опасность геморрагических осложнений. С другой стороны, те же рекомендации говорят не только о возможности, но и о пользе длительного использования двух антитромботических препаратов (включая продление стандартной ДАТТ с клопидогрелом), ориентируясь на множество факторов, характеризующих «комплексность» ИБС. Таким образом, на первый план выходит проблема персонализации антитромботической терапии, осуществляемой исходя из совокупности тех или иных клинических, ангиографических и, возможно, лабораторных показателей, отражающих риск тромбозов и/или кровотечений у конкретного пациента.

Основной целью нашего исследования было определение кандидата, наилучшим образом подходящего для продления ДАТТ после реваскуляризации. Говоря о «портрете больного», считаем правильным остановиться на критериях отбора, использованных в нашей работе. Учитывая высокий риск кровотечений, исключались больные, имеющие сопутствующую потребность в лечебных дозах антикоагулянтных препаратов. Другие критерии отказа от длительной многокомпонентной антитромботической терапии находились в полном соответствии с действующими Российскими и Европейскими рекомендациями. Обратим внимание, что шкалы (например, PRECISE DAPT и ARC HBR), используемые в ближайшие месяцы от начала ДАТТ, нами не применялись, а критериями исключения главным образом являлись «хрупкость», внутричерепная патология или, патология ЖКТ, связанные с повышенным риском кровотечения

(включая недавнее ЖКК или железодефицитную анемию). Кроме того, почти у всех включенных больных обеспечивался контроль ключевых факторов риска, в частности – уровня артериального давления. Во многом благодаря такому взвешенному подходу частота крупных кровотечений (BARC 3) была очень невелика (1,7%), и ни одно из них не являлось причиной летального исхода. Как и ожидалось, в структуре кровотечений преобладали кровотечения из желудочно-кишечного тракта (4,2% от всех пациентов, включенных в исследование), но и они встречались достаточно редко, что обусловлено как описанными выше критериями отбора, так и профилактической терапией ингибиторами протонного насоса, назначенной большинству больных.

Логично, что в «фокусе» нашего внимания были факторы, связанные с потенциальным риском тромбозов. Одним из таких факторов является распространенное атеросклеротическое поражение. Напомним, что проблема распространенного атеросклероза крайне актуальна, что связано с высокой частотой ишемических событий в любых сосудистых бассейнах, отмеченной еще со времен относительно старых и преимущественно «консервативных» клинических исследований и регистров.

Еще в регистре REACH (The **RE**duction of Atherothrombosis for **C**ontinued **H**ealth) была продемонстрирована взаимосвязь ТО с количеством пораженных сосудистых бассейнов. «Так, за 2 года наблюдения суммарная частота ТО составила 3,6-3,9% среди всех включенных пациентов, в то время как в подгруппе с распространенным атеросклерозом – 7,1%. Наши данные, полученные несколько десятилетий спустя на когорте больных стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом, получавших более совершенную медикаментозную терапию и дополнительно подвергнутых инвазивному лечению, по-прежнему демонстрируют неприемлемо высокую частоту ТО в различных сосудистых бассейнах, достигшую почти 20%. Интересно, что в течение всего периода наблюдения, превысившего 4 года, не было отмечено никакой тенденции к стабилизации атеротромботического процесса и уменьшению вероятности неблагоприятных исходов.

Столь неоптимистичный прогноз объясняется множеством сопутствующих факторов риска, определяющих высокую готовность к тромбозу. Речь идет о перенесенных ранее тромботических эпизодах (ИМ и ИИ/ТИА), СД и курении» [15]. Среди представленной выборки 44% пациентов имели длительный стаж курения, 32% был ранее диагностирован СД, требующий приема лекарственных препаратов. Кроме того, у больных отмечалась высокая частота ТО в анамнезе: каждый второй перенес ИМ (56,3%) и каждый седьмой – ИИ/ТИА (13,9%).

Важную роль может также играть сам факт протяженности поражения сосудистой стенки, тесно коррелирующий с активацией внутрисосудистого свертывания крови. В связи последним считаем уместным акцентировать внимание на протяженном поражении периферических артерий нижних конечностей, сам факт которого традиционно считается наиболее неблагоприятным из всех возможных вариантов распространенного атеросклероза [69]. «Подобное «бремя атеротромботического процесса» и обуславливало развитие ТО практически у каждого пятого включенного пациента» [15].

В отличие от других регистров (например, REACH), мы использовали весьма жесткие критерии распространенного атеросклероза, не только гемодинамически значимого атеросклероза любого из периферических бассейнов, но и одновременное наличие многососудистой ИБС, послужившей, по мнению лечащих врачей, основанием для выполнения реваскуляризации миокарда. «Принято считать, что реваскуляризация является одним из ключевых факторов, призванных улучшить прогноз больных ИБС, особенно имеющих многососудистое поражение коронарного русла. Данное положение, безусловно справедливое для случаев ОКС, далеко не всегда подтверждается у стабильных больных.

Наибольшие вопросы вызывает целесообразность выполнения плановых ЧКВ. Так, ни одно из исследований начала XXI века не смогло продемонстрировать преимуществ ЧКВ перед ОМТ. Первый метаанализ этих исследований, опубликованный в 2012 году, не обнаружил улучшения выживаемости или снижения риска ИМ после ЧКВ. Одно из последних крупных исследований в этой области – ISHEMIA, отличительной особенностью которого было использование

стентов последних поколений, также не выявило дополнительной пользы от ЧКВ в том числе в подгруппах высокого риска, например, при СД, традиционно определяющих прогноз стенозах передней нисходящей артерии, тяжелой ишемии миокарда.

Мы, в свою очередь, вынуждены констатировать в целом явно неоптимальные исходы ЧКВ в сравнении с КШ у больных с распространенным атеросклерозом. Напомним, что в подгруппе ЧКВ использовались исключительно стенты низкой тромбогенности, а также был достигнут ангиографический успех в целевом сосуде, подвергнутом реваскуляризации (остаточный стеноз составил менее 20% от просвета артерии). Несмотря на это, каждый пятый больной перенес ТО в период проспективного наблюдения» [15].

Логичным представлялось оценить особенности коронарной анатомии больных, подвергнутых ЧКВ, и, по крайней мере, ретроспективно определить их возможную взаимосвязь с развитием неблагоприятных исходов. Исторически, одной из первых ангиографических шкал риска была шкала SYNTAX, широко упоминаемая и в современных рекомендациях по реваскуляризации миокарда. Как известно, балл SYNTAX необходимо принимать во внимание при выборе между ЧКВ и КШ, и особенно важным это может оказаться у больных с СД. Каких-либо других опций для использования шкалы SYNTAX не предусмотрено. Применительно к тематике нашей работы считаем нужным указать, что балл SYNTAX никак не определяет выбор антитромботических препаратов и /или продолжительности ДАТТ после ЧКВ. Напомним также, что валидация данной шкалы происходила в эпоху старых тромбогенных стентов, в том числе – покрытых паклитакселом, не используемых в настоящее время ни в одной ангиографической лаборатории. Соответственно, ценность шкалы SYNTAX в условиях современных возможностей для эндоваскулярного лечения вызывает определенные сомнения. Интересно, что в рамках нашего наблюдательного исследования, рутинный подсчет баллов SYNTAX не проводился (возможно, по причинам, изложенным выше). Соответственно, к большому сожалению, мы не смогли стратифицировать риск с помощью данной шкалы у больных, подвергнутых ЧКВ.

Еще один способ стратификации риска заключается в оценке «комплексности» ЧКВ. Данный подход, предложенный около 10 лет назад, предусматривал, в частности, оценку количества имплантированных стентов, их суммарной длины, количества сосудов, подвергнутых стентированию, а также оценку потенциально сложных манипуляций – в области бифуркаций, хронических окклюзий и тд. Тогда же стали говорить об опасности в отношении развития ТО и предложили использовать критерии «комплексности» ЧКВ для выбора продолжительности ДАТТ. Заметим, что, как и в случае шкалы SYNTAX, роль комплексного ЧКВ весьма плохо изучена в исследованиях последних лет со стентами очень низкой тромбогенности.

Мы сочли правильным провести дополнительный анализ обсуждавшихся критериев комплексной ЧКВ у больных в нашем исследовании. Ориентируясь на критерии включения (многососудистая ИБС), можно было ожидать многососудистого и протяженного стентирования у большинства больных. Вопреки этому специалисты, выполнявшие эндоваскулярные процедуры, стремились избегать таких комплексных манипуляций, резонно ориентируясь на «старые» доводы (см. выше) и полагая, что именно такой подход является залогом успеха как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. В современной практике все оказалось далеко не так однозначно. Парадоксально, но именно стентирование небольшой протяженности (очевидно, не позволяющее добиться адекватной реваскуляризации всех компрометированных бассейнов) было наиболее неблагоприятным (см. таблицу 10). Нами был сформирован интегральный показатель, так или иначе характеризующий неполноту реваскуляризации и включавший вмешательство на менее чем двух сегментах в индексную реваскуляризацию, суммарную длину стентов <26 мм и отсутствие одноэтапной реваскуляризации всех стенозов, запланированных для вмешательства.

Несмотря на относительную условность данного показателя, он очень хорошо предсказывал вероятность неблагоприятных исходов после ЧКВ. Логично представить, что следствием небольшой протяженности стентирования являлось

неоптимальное или «неполное» покрытие атеросклеротических бляшек, приводящее к развитию краевых диссекций и, возможно, к неоптимальному прилеганию балок стента к стенке сосуда. Кроме того, не было абсолютно никаких гарантий, что вмешательству подвергалась именно «уязвимая» атеросклеротическая бляшка, поскольку анатомическая степень стеноза, как известно, никак не коррелирует с его «опасностью» в отношении развития ОКС. Логично, таким образом, что в нашем исследовании в выигрыше оказались пациенты, с максимально полной реваскуляризацией, причем в условиях малотромбогенных стентов современных конструкций ЧКВ никак не уступала КШ.

Мы хорошо понимаем сложность прямых сопоставлений ЧКВ и КШ. Отметим также, что доля больных, перенесших ЧКВ с полной реваскуляризацией миокарда, была относительно невелика (23% от всех включенных). «Можно полагать, что в случае ЧКВ у больных с многососудистым и многоуровневым поражением ситуация могла быть улучшена с использованием методов внутрисосудистой визуализации, позволяющих минимизировать риски осложнений, связанных с выбором и техникой установки стента.

Уместно в этой связи упомянуть данные рандомизированных исследований и регистров, сравнивавших имплантацию стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ) и под обычным ангиографическим контролем (как в нашем регистре). Было показано, что в случае ВСУЗИ постдилатация стентов использовалась чаще, размеры стентов и конечные минимальные диаметры просвета при использовании ВСУЗИ были увеличены и соответственно снижался риск мальпозиции. Также суммарно было имплантировано больше стентов, а медиана общей длины имплантированных стентов была выше, что логично снижало риск неполного покрытия атеросклеротических бляшек и развития краевых диссекций» [15].

Интересно в этой связи упомянуть данные метаанализа относительно недавних исследований, посвященных ЧКВ при диффузном поражении коронарных артерий. У части больных (как и в нашей работе) вмешательства осуществлялись под контролем стандартных ангиографических техник, и такой

подход существенно уступал консервативному с назначением ОМТ [74]. Вероятнее всего, данный факт связан с рядом причин, среди которых отсутствие выбора «уязвимой» атеросклеротической бляшки по данным оптической когерентной томографии до вмешательства даже при отсутствии её окклюзирующего характера и отсутствие рутинного применения технологий функциональной оценки локального поражения с последующей внутрисосудистой визуализацией для контроля позиционирования стента на всём протяжении атеросклеротической бляшки [112]. Стоит отметить, что прямое сопоставление методов ВСУЗИ и оптической когерентной топографии для пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением не проводилось, и обе техники помогают оптимизировать стандартную ангиографическую тактику в отношении комплексной ИБС.

К сожалению, даже в условиях экспертного центра, на базе которого проводилось настоящее исследование, доля больных, подвергнутых таким сложным и дорогостоящим методам коронарной оценки, была очень мала. Справедливо отметить, что и в других российских, европейских и североамериканских центрах подобные вмешательства не проводятся на рутинной основе.

Помимо оптимизации ангиографических технологий надежды на улучшение исходов реваскуляризации закономерно связывают с правильно проводимой антитромботической терапией. У обсуждаемых пациентов с распространенным атеросклерозом речь может идти именно о длительном многокомпонентном лечении, учитывая очевидное преобладание тромбозов над кровотечениями в структуре прогноз-определяющих исходов.

В нашем регистре такой доступной во всех отношениях опцией было сочетание АСК с клопидогрелом. Начальная ДАТТ в течение первых шести месяцев является стандартом в случае плановых ЧКВ. Оговоримся, что рекомендации касаются неосложненных вмешательств с имплантацией исключительно современных типов стентов. Назначение ДАТТ ближайших месяцев после КШ менее изучено, особенно у стабильных больных. Имеются

данные, что такое лечение может улучшить отдаленную проходимость венозных шунтов, в первую очередь, при выполнении операций без искусственного кровообращения. В рамках клинических регистров, отражающих реальную практику, в том числе в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ДАТТ после КШ назначается относительно часто в надежде улучшить прогноз после сложных в техническом отношении операций, особенно при диагностируемом интраоперационно диффузном поражении коронарных артерий.

Выбор продолжительности ДАТТ в нашем исследовании оставался на усмотрение лечащих врачей. Интересно, что, вопреки действующим рекомендациям, врачи стремились рутинно назначать ДАТТ на протяжении как минимум 12 месяцев. Таким образом, «отрезной границей» продленного лечения был выбран именно этот временной интервал. «Принимая во внимание все ограничения, связанные с наблюдательным характером регистра и отсутствием рандомизации, можно все же уверенно говорить об очевидной пользе продления ДАТТ после процедур ЧКВ, в первую очередь – с неполной реваскуляризацией.

На первый взгляд, наши данные противоречат хорошо известному исследованию DAPT, также включавшему больных после ЧКВ. Возможным объяснением могут быть различия в характеристиках пациентов. Так, доля лиц с анамнезом ОКС в исследовании DAPT была относительно невелика (25% против 56,3% в нашем исследовании). Напомним, также, что критерием включения в DAPT являлось отсутствие каких-либо осложнений в течение ближайшего года после ЧКВ, что определяло относительно невысокую вероятность последующих ишемических событий (4,3% в сравнении 18,4% в нашем исследовании), и, как следствие, отсутствие выгоды от продленного антитромботического лечения.

Наши больные, в свою очередь, характеризовались выраженным «бременем атеротромбоза» с одновременным вовлечением как нескольких коронарных, так и периферических бассейнов» [15]. Еще раз подчеркнем, что «прогноз после ЧКВ у мультифокальных больных определяли ангиографические показатели, так или иначе отражающие неполноту реваскуляризации. При такой «неоптимальной» ЧКВ логично ожидать (ре)активацию атеротромботического процесса именно в

местах травмированных бляшек, не покрытых стентами. Сроки стабилизации таких бляшек никак не могут ограничиваться «традиционными» 6 или даже 12 месяцами. Соответственно, исходы в этих случаях могут быть улучшены путем продления ДАТТ, что и было показано в нашей работе.

К сожалению, продленная ДАТТ не смогла модифицировать негативное влияние на прогноз ключевых клинических факторов риска. Речь идет о ранее перенесенных ТО – ИМ и ИИ/ТИА (см. рис. 9 и 10). Уместно напомнить, что в настоящем фрагменте регистра не изучались отличные от клопидогрела и, возможно, более эффективные, режимы продленного антитромботического лечения, включающие в дополнение к АСК тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки или ривароксабан 2,5 мг 2 раза в сутки» [15]. В связи с этим нами был проведен анализ соответствия профиля включенных нами пациентов профилю известных исследований по двойной антитромботической терапии.

«Около 30,7% больных с распространенным атеросклерозом перенесли ИМ менее трех лет назад и, таким образом, скорее подходили под критерии назначения низкой дозы тикагрелора, определенные на основании исследования PEGASUS. Как известно, эффекты такого лечения максимальны при отсутствии длительного перерыва после окончания обязательной ДАТТ, назначенной в связи с индексным ОКС. При перерыве в ДАТТ свыше года эффект тикагрелора практически полностью терялся. Медиана от ИМ до включения в наше исследование составила 20,4 месяца. Таким образом, доля больных, у которых целесообразность тикагрелора не вызывала бы никаких сомнений, была невелика» [15]. Кроме того, у 3% пациентов среди подходящего под PEGASUS профиля клинических факторов риска имелся ИИ, что являлось бы противопоказанием для применения подобной комбинации.

«Еще одно возможное основание для назначения тикагрелора – анамнез ЧКВ у больных с сопутствующим СД, требующим приёма медикаментозной терапии (исследование THEMIS PCI). С формальной точки зрения, переход с клопидогрела на тикагрелор 60 мг мог бы быть осуществлен спустя 6 месяцев примерно у 40% больных в группе ЧКВ, однако в реальной практике этого практически не

происходит. Оговоримся, в исследование PEGASUS также не включались больные, подвергнутые КШ, а в исследования THEMIS и PEGASUS - больные с анамнезом ИИ» [15]. Таким образом, 38,7% (n=92) больных в исследовании могли бы потенциально получить комбинацию из тикагрелора в дозировке 60 мг/2 раза в сутки и АСК 75-100 мг/1 раз сутки.

«Подобных ограничений не было в исследовании АСК с ривароксабаном (COMPASS) –комбинации, снижавшей риск любых ишемических событий, сосудистой смерти и смерти от любых причин. Как видно, профиль больных (стабильная многососудистая ИБС+ распространенный атеросклероз) наилучшим образом подходит под критерии COMPASS» [15] (100% из исследуемых, n=238).

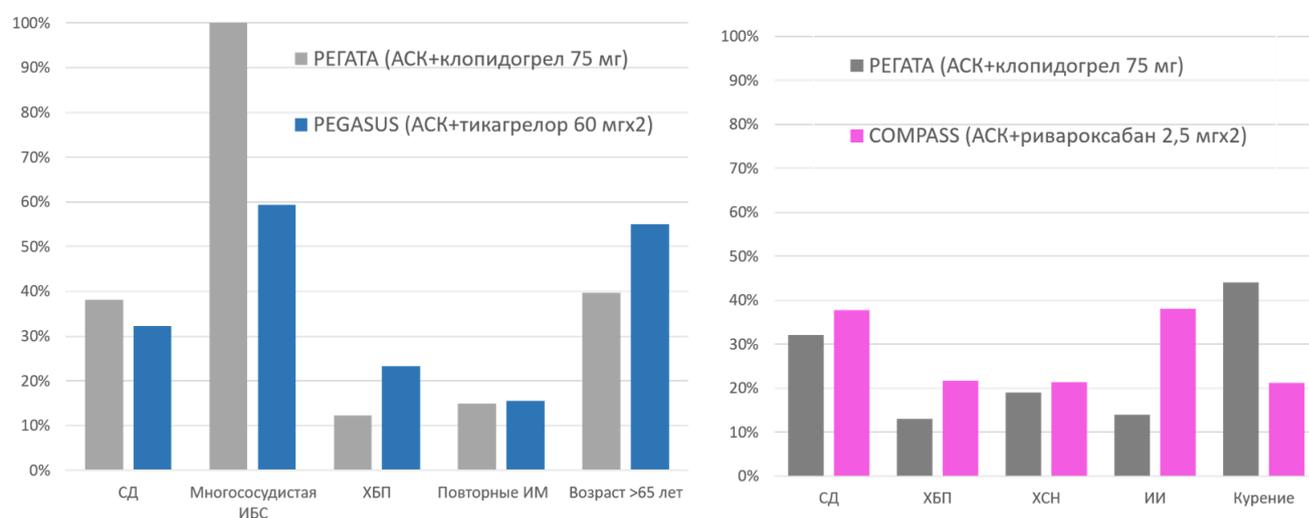


Рисунок 19. – Сравнительный анализ клинического портрета пациентов, подходящих под критерии длительной многокомпонентной антитромботической терапии. *Примечание: ИБС-ишемическая болезнь сердца, ИИ-ишемический инсульт, ИМ-инфаркт миокарда, СД-сахарный диабет, ХБП-хроническая болезнь почек, ХСН-хроническая сердечная недостаточность.*

На этапе планирования диссертационного исследования доля больных, получавших антитромботические препараты, отличные от клопидогрела, была очень невелика, поэтому прямое сопоставление разных режимов лечения выходило за рамки настоящей работы. С течением времени количество таких пациентов увеличилось, и на сегодняшний день мы располагаем относительно небольшими

пилотными данными (n=311) по сопоставлению двух вариантов лечения – с клопидогрелом (64,9%) и сосудистой дозой ривароксабана (35,1%). При сравнении двух режимов антитромботической терапии было установлено, что доля больных, перенесших ТО, в группе клопидогера была выше, чем в группе ривароксабана (20% против 6%). Выбор клопидогрела вместо ривароксабана при продленном лечении также оказался независимым предиктором ТО (ОШ 6,03; ДИ 1,79-20,36; $p=0,004$). Несмотря на профилактику отдаленных ТО, ривароксабан ассоциировался с увеличением частоты кровотечений (ОШ 3,78; ДИ 1,68-8,56; $p=0,001$), которые, однако, не являлись жизнеугрожающими и в большинстве своем относились к категории BARC 2 [10].

Таким образом, тактика продления ДАТТ у больных, имеющих высокий риск ишемических осложнений, «с одной стороны призвана уменьшить число ишемических событий, а с другой – потенциально опасна в отношении кровотечений. Учитывая неоптимальность существующих клинических шкал в отношении предсказательной точности определения риска наступления прогноз-определяющих исходов, может обсуждаться целесообразность дополнительного использования лабораторных показателей» [16]. В частности, в нашей выборке все пациенты принимали блокатор P_2Y_{12} -рецепторов, клопидогрел, поэтому совершенно логично были исследованы лабораторные маркеры, отражающие действие именно этого антиагреганта – как в тесте ОРТ, так и с помощью фармакогенетического исследования.

Впервые о тестировании действия клопидогрела начали говорить почти 20 лет назад, а, впоследствии, интерес к этой тематике заметно уменьшился. Однако с появлением новых типов стентов и использованием блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов с быстрым и предсказуемым метаболизмом закономерно поменялась структура исходов за счет уменьшения доли тромбозов и прироста доли кровотечений. Все это привело к своеобразному ренессансу фармакогенетических и функциональных тестов, используемых именно в рамках персонализированного выбора антитромботической терапии (обратим внимание, что последний согласительный документ экспертов датирован 2024 годом) [113].

Традиционно, целесообразность функционального и фармакогенетического тестирования принято рассматривать, прежде всего, в отношении больных острым коронарным синдромом, подвергаемых процедурам реваскуляризации. У обсуждаемой категории пациентов с распространенным атеросклерозом, нуждающихся в длительной ДАТТ, лабораторная оценка действия клопидогрела впервые выполнена именно в рамках настоящей диссертационной работы. Среди больных, у которых было выполнено определение ОРТ и фармакогенетический анализ, частота любых зарегистрированных событий была относительно невелика, что закономерно снижало статистическую мощность выполняемых нами расчетов. «Тем не менее нам удалось выделить оптимальный «терапевтический» диапазон ОРТ ($147 < PRU < 178$), характеризовавшийся минимальным числом как ТО, так и ГО. Результаты наиболее известных исследований прошлого десятилетия, изучавших отрезные границы функциональных тестов, оказались весьма разноречивыми. Принятый в настоящее время терапевтический диапазон ОРТ составляет $85 < PRU < 208$ и отличается от полученных нами значений. Данный факт указывает на вариабельность результатов функционального тестирования и сложность их использования в качестве прогностического маркера у пациентов в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

При отдельном анализе ТО обращало внимание отсутствие статистически значимой связи между исходами и лабораторными показателями, которые могли бы свидетельствовать об «ослаблении» клопидогрела (высокая ОРТ и/или носительство аллелей ослабленного метаболизма CYP2C19*). Напомним, что в ключевых исследованиях прошлых лет, послуживших толчком для внедрения функционального и/или фармакогенетического тестирования, обращали внимание именно на ТО, развитие которых во многом относили к неполноценному действию клопидогрела. Подчеркнем, что в этих относительно старых исследованиях речь шла прежде всего о больных, подвергаемых неотложным ЧКВ» [16]. В наше исследование, напротив, были включены больные со стабильными проявлениями ИБС, которым выполнялась имплантация исключительно стентов из кобальт-хромового сплава с современным лекарственным покрытием, т.е.

характеризующихся низкой тромбогенностью. «Именно этим можно объяснить относительно невысокую частоту зарегистрированных ТО и отсутствие каких-либо негативных ассоциаций с потенциально плохим обменом клопидогрела.

По нашим данным, в отличие от ТО, как ОРТ, так и фармакогенетика наилучшим образом предсказывали развитие кровотечений, несмотря на их невысокую частоту. Большинство кровотечений относились к BARC 2, тем не менее, факт развития даже таких кровотечений, потенциально мог снижать приверженность пациентов к терапии.

Низкий уровень ОРТ стойко ассоциировался с носительством аллелей ускоренной биотрансформации клопидогрела (CYP2C19*17), а также с клиническими факторами риска, традиционно связанными с кровотечениями (анемией, ХБП, низкой массой тела). В многофакторном анализе методом логистической регрессии независимым предиктором кровотечений после введения поправки на клинические факторы риска оказалась не низкая ОРТ, а носительство хотя бы одного полиморфного аллеля CYP2C19*17, ответственного за ускоренную биотрансформацию пролекарства.

Подобные нашим данные о связи генетически ускоренного обмена клопидогрела с кровотечениями были впервые продемонстрированы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, получивших нагрузочные дозы препарата. В последующем данная взаимосвязь была подтверждена и в более поздних исследованиях, однако персонализация терапии на основании данных о носительстве полиморфизма CYP2C19*17 ранее не проводилась» [16]. По нашему мнению, данный полиморфный маркер все же может быть рассмотрен в качестве кандидата на включение в прогностическую панель для принятия решения о безопасности продления ДАТТ и возможном выборе ее состава. Еще раз оговоримся, что о наших данным речь может идти о не крупных кровотечениях, не оказывающих существенно влияния на прогноз жизни, на закономерно влияющих на приверженность к терапии.

Еще одним лабораторным маркером, привлекающим пристальное внимание исследователей в последние годы, является GDF-15. У обследованных нами больных распространенным атеросклерозом медиана уровня GDF-15 (960 пг/мл) оказалась весьма близка к уровням GDF-15 у других категорий больных высокого риска – перенесших ОКС и имеющих хроническую сердечную недостаточность или фибрилляцию предсердий. Также был подтвержден хорошо известный факт взаимосвязи концентрации GDF-15 с клиническими факторами риска – артериальной гипертонией ($p=0,026$), СД ($p=0,011$), пожилым возрастом ($p=0,0022$) и ХБП со снижением СКФ ($p=0,0025$). Подобные данные были получены Adela R. и соавт. [147] и Кривошеева Е.Н. и соавт. [9] у больных стабильной ИБС, имеющих СД или ФП как факторы, утяжеляющие прогноз. Связь GDF-15 с развитием ССО и смертью от любых причин была отражена в мета-анализе Xie S. и соавт. 2019 года [156], в который вошли данные 30 исследований, изучающих прогностическую роль GDF-15 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, GDF-15 прежде всего отражает «бремя» клинических факторов, обуславливающих высокий риск как тромбозов, так и кровотечений.

Интересно, что GDF-15 - единственный лабораторный маркер, официально упоминающийся в действующих клинических рекомендациях и предлагаемый для оценки риска неблагоприятных исходов. Ключевая проблема заключается в отсутствии отрезных границ высокого риска. Не ясно также, какие исходы могут быть лучше предсказаны и для каких категорий больных определение GDF-15 может быть особенно актуально. Мы также не смогли точно ответить на этот вопрос. По нашим данным, GDF-15 все же лучше предсказывает кровотечения, нежели, чем тромбозы. Несмотря на небольшое количество данных осложнений следует обратить внимание на очень высокую чувствительность GDF-15 (правда, при относительно небольшой специфичности). Можно полагать, что с увеличением мощности исследования и / или числа кровотечений значимость GDF-15 будет выше. Все изложенное указывает на перспективность дальнейшего изучения GDF-15, прежде всего, в когортах больных высокого геморрагического и

тромботического риска, получающих агрессивную антитромботическую терапию и нуждающихся в ее персонализации.

К сожалению, другие изученные нами маркеры - vWF и Д-димер оказались непригодны для какой-либо оценки прогноза у больных распространенным атеросклерозом. Заметим, что и в клинических рекомендациях, посвященных различным категориям больных с атеротромбозом какого-либо упоминания данных маркеров нет.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как и большинство исследований подобного рода, наша работа носила наблюдательный характер. Рандомизации по типу принимаемой терапии и видам вмешательства не проводилась. Показания к определенному способу оперативного вмешательств и продолжительность терапии были определены индивидуально на усмотрение лечащих врачей, но все опции терапии находились в строгом соответствии действующих Российских рекомендаций, имеющих отношение к лечению больных стабильной ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая всё вышеизложенное можно констатировать, что выбор метода реваскуляризации миокарда, способного оказать влияние на прогноз в лечении больных стабильной ИБС, продолжает оставаться весьма актуальным вопросом. Особой категорией больных, имеющих высокий риск ишемических осложнений, являются пациенты с сопутствующим распространенным атеросклерозом, наличие которого существенно утяжеляет как технические подходы к оптимальной реваскуляризации миокарда, так и последующий выбор второго антитромботического препарата для продленной профилактики ТО.

Не вызывает сомнений необходимость дальнейшего изучения проблемы распространенного атеросклероза для персонализации подходов к определению сроков продолжительности ДАТТ и характеристик оптимального кандидата для продленных режимов антитромботической терапии. Впервые в нашем исследовании была показана структура прогноз-определяющих исходов у больных стабильной ИБС в условиях современного лечения, а также факторы, отражающие пользу от продления многокомпонентной терапии. Учитывая преобладающую роль ТО в структуре исходов, продление ДАТТ было направлено на уменьшение частоты ишемических осложнений.

Были основания полагать, что стратификация риска больных с распространенным атеросклерозом может быть оптимизирована путём внедрения в клинические шкалы лабораторных показателей. Такие попытки неоднократно проводились применительно к больным с ОКС и/или фибрилляцией предсердий, однако нами были определены перспективные лабораторные маркеры, отражающие как действие клопидогрела (OPT, CYP2C19*2/3/17), так и общее «бремя» атеротромбоза (GDF-15), которые продемонстрировали связь прежде всего с развитием кровотечений. К сожалению, лабораторные показатели, отражающие активацию системы гемостаза, имели ряд ограничений, не позволяющих однозначно рекомендовать их для использования при персонализированном подходе. При проведении иммуноферментного анализа для

определения антигена к vWF существуют различия в тест-системах и структуре используемых антител. Кроме того, антиген не может отражать всех функциональных особенностей биомаркера. Аналогично, хорошо известным фактом является низкая специфичность Д-димера, поэтому ни Д-димер ни vWF не могут на сегодняшний день быть использованы для оптимизации клинических шкал.

С ростом доли больных с распространенным атеросклерозом и ИБС, принимающими антитромботические препараты, не требующие сложной биотрансформации системой CYP450, очевидны перспективы сопоставления подобных подходов, исходя из соотношения эффективности и безопасности принимаемой терапии и персонализации подходов к выбору оптимальных кандидатов, нуждающихся в усиленной двойной антитромботической терапии с целью вторичной продленной профилактики ишемических исходов.

ВЫВОДЫ

1. В структуре исходов больных ИБС с распространенным атеросклерозом, перенесших плановую реваскуляризацию миокарда, тромботические осложнения преобладают над кровотечениями вне зависимости от продления двойной антитромбоцитарной терапии. В течение 2,3 лет проспективного наблюдения частота тромботических осложнений составила 18,5%, кровотечений – 7,5%

2. Клиническими факторами риска тромботических осложнений, определяющими прогноз больных ИБС и распространенным атеросклерозом, являлись курение (ОР 2,87; 95% ДИ 1,47-5,59; $p=0,001$), перенесенные > 12 месяцев назад инфаркт миокарда (ОР 2,87; 95% ДИ 1,26-5,43; $p=0,009$) или инсульт/транзиторная ишемическая атака (ОР 3,33; 95% ДИ 1,63-6,79; $p=0,0009$), а также отсутствие «полной» реваскуляризации миокарда при выполнении плановой ЧКВ (ОР 5,24; 95% ДИ 2,74-10,02; $p<0,0001$).

3. Лабораторное определение действия клопидогрела (остаточная реактивность тромбоцитов или фармакогенетическое тестирование), а также оценка показателей, отражающих активацию атеротромботического процесса (Д-димер, фактор Виллебранда, GDF-15) не приносили дополнительной пользы при стратификации риска тромботических осложнений у больных ИБС с распространенным атеросклерозом, находящихся на продленной двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда.

4. У больных ИБС с распространенным атеросклерозом, получающих продленную двойную антитромбоцитарную терапию после плановой реваскуляризации миокарда, обнаружены новые лабораторные факторы риска кровотечений: носительство полиморфного аллеля CYP2C19*17, ответственного за ускоренный обмен клопидогрела (ОШ = 4,8, ДИ 1,1-22,2), а также высокий уровень GDF-15 >877 пг/мл (ROC-AUC = 0,641; 95% ДИ 0,53-0,73; специфичность – 44,2%; чувствительность – 100%).

5. На основании многофакторного анализа было установлено, что важнейшим критерием для продления двойной антитромбоцитарной терапии у

больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением является проведение «неполной» реваскуляризации миокарда методом ЧКВ. У этих пациентов продление терапии свыше 12 месяцев снижает вероятность развития тромботических осложнений в 5 раз (ОР 5,07; ДИ 1,6-15,4).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении плановых вмешательств на коронарных артериях у больных многососудистой ИБС и распространенным атеросклерозом следует стремиться к обеспечению полной реваскуляризации миокарда не только с помощью коронарного шунтирования, но и с помощью чрескожного коронарного вмешательства.

2. При недостижении полной реваскуляризации в процессе чрескожного коронарного вмешательства у больных многососудистой ИБС с распространенным атеросклерозом следует рассмотреть возможность продления двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) свыше 12 месяцев

3. Продление двойной антитромбоцитарной терапии не улучшает исходов реваскуляризации у больных многососудистой ИБС с распространенным атеросклерозом и перенесенными тромботическими осложнениями в анамнезе (инфаркт миокарда, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака). У таких больных, вероятно, следует использовать отличные от клопидогрела режимы многокомпонентной антитромботической терапии

4. При оценке риска кровотечений у больных ИБС с распространенным атеросклерозом, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) после плановой реваскуляризации может быть рекомендовано дополнительное фармакогенетическое тестирование (полиморфный аллель CYP2C19*17), а также определение уровня GDF-15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АСК – ацетилсалициловая кислота

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИКР – интерквартильный размах

ИМ – инфаркт миокарда

КШ – коронарное шунтирование

МФА – мультифокальный атеросклероз

ОКС – острый коронарный синдром

ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия

ОР – отношение рисков

ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССС – сердечно-сосудистая смерть

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТО – тромботические осложнения

ФВ – фракция выброса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

AUC – area under the curve – площадь под кривой

BARC – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям

CYP – cytochrome P450 – цитохром P450

GDF-15 – growth differentiation factor-15 – ростовой фактор дифференцировки-15

HR – hazard ratio – отношение рисков

Med – median – медиана

Q – quintile – квинтиль распределения количественного показателя

vs – versus – против

VWF – von Willebrand factor – фактор Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О. Л. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 /О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков, Е. П. Панченко, Р. М. Шахнович, И. С. Явелов, А. Н. Яковлев, С. А. Абугов, Б. Г. Алекян, М. В. Архипов, Е. Ю. Васильева, А. С. Галявич, В. И. Ганюков, С. Р. Гиляревский, Е. П. Голубев, Е. З. Голухова, Н. А. Грацианский, Ю. А. Карпов, Е. Д. Космачева, Ю. М. Лопатин, В. А. Марков, Н. Н. Никулина, Д. В. Певзнер, Н. В. Погосова, А. В. Протопопов, Д. В. Скрышник, С. Н. Терещенко, С. А. Устюгов, А. В. Хрипун, С. В. Шалаев, А. В. Шпектор, С. С. Якушин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 4. – С. 149-202.
2. Барбараш О. Л. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСБПST) / О. Л. Барбараш, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко, И. И. Староверов, Р. М. Шахнович, И. С. Явелов // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – №4. – С. 8-61.
3. Голухова Е. З. Высокотехнологичная помощь больным с заболеваниями сердца в России: устный доклад // URL: <https://namarshe.cardio.ru/online/conference/2023/video/?path=Большой+Зал/14> (дата обращения: 18.03.2024).
4. Карпов Ю.А. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020-2021) / Ю. А. Карпов, О. Л. Барбараш, А. Бощенко, В. В. Кашталап, В. В. Кухарчук, В. М. Миронов, Е. П. Панченко, М. М. Руда, А. Н. Самко, Г. Н. Соболева, А. А. Ширяев // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – №. 3. – С. 54-93.
5. Комаров А. Л. Д-димер и функция тромбоцитов как предикторы тромботических осложнений у больных с атеросклеротическим поражением

артерий нижних конечностей (результаты 5-летнего наблюдения) / А. Л. Комаров // Кардиология. – 2000. – №. 9. – С. 16-22.

6. Комаров А. Л. и др. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам проспективного регистра длительной антитромботической терапии—РЕГАТА) / А. Л. Комаров, В. В. Коробкова, О. О. Шахматова, Е. Б. Яровая, А. Н. Самко, Е. П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2020. – №. 1. – С. 72-80.

7. Комаров А. Л. и др. Прогностическое значение шкалы DAPT и уровня Д-Димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам / Комаров А. Л., Новикова Е. С., Добровольский А. Б., Яровая Е. Б., Гуськова Е. В., Самко А. Н., Панченко Е. П. // Кардиологический вестник. – 2018. – №. 2. – С. 39-47.

8. Комаров А.Л. и др. Атеросклеротическое поражение периферических артерий и риск тромботических осложнений у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (по результатам 1-3 летнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, Е. С. Новикова, Е. В. Гуськова, Е. Б. Яровая, А. Б. Добровольский, Е. П. Панченко // В кн: Российский национальный конгресс кардиологов. Материалы конгресса. – Москва – 2018. – С. 1126.

9. Кривошеева Е. Н. др. Ростовый фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства / Е. Н. Кривошеева, Е. С. Кропачева, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, Е. П. Панченко // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. 7. – С. 24-30.

10. Кривошеева Е. Н. и др. Эффективность и безопасность различных режимов длительной многокомпонентной антитромботической терапии больных со стабильных ИБС и мультифокальным атеросклерозом / Е. Н. Кривошеева, А. Л.

Комаров, Е. П. Панченко, М. Б. Хакимова, Т. В. Балахонова, М. И. Трипотень // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов. – 2024. – С. 248.

11. Кривошеева Е.Н. и др. GDF-15 и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА) / Е. Н. Кривошеева, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко, М. Б. Хакимова, Е. С. Кропачева, О. А. Погорелова, Т. В. Балахонова, Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский, Д. М. Галяутдинов, Э. Е. Власова // Терапевтический архив. – 2024. – №. 7. – С. 683-689.

12. Российское кардиологическое общество (РКО) Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество (РКО) // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 11. – С. 201-250.

13. Селиверстов Е. И. и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов / Е. И. Селиверстов, К. В. Лобастов, Е. А. Илюхин, Т. В. Апханова, Р. В. Ахметзянов, И. Ф. Ахтямов // Флебология. – 2023. – №. 3. – С. 152-296.

14. Хакимова М.Б. и др. Персонализация антиагрегантной терапии у больных с ишемической болезнью сердца: прошлое, настоящее и будущее / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. П. Панченко // Кардиологический вестник. – 2022. – №. 4. – С. 5-15.

15. Хакимова М.Б. и др. Факторы, определяющие прогноз после плановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца с мультифокальным атеросклеротическим поражением / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, Е. Н. Кривошеева, В. М. Миронов, С. К. Курбанов, С. О. Кузякина, Е. Б. Яровая, Е. П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – №. 9. – С. 14-24.

16. Хакимова М.Б. и др. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.

17. Шахматова О. О. и др. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по результатам проспективного РЕГистра длительной Антитромботической Терапии — РЕГАТА) / О. О. Шахматова, А. Л. Комаров, В. В. Коробкова, Е. Б. Яровая, М. В. Андреевская, А. Г. Шулешова, Е. П. Панченко // Терапевтический архив. – 2020. – №. 9. – С. 30-38.

18. Шахматова О.О. и др. Взаимосвязь уровней Д-димера и фактора Виллебрандта с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии РЕГАТА-1) / О. О. Шахматова, А. Л. Комаров, В. В. Коробкова, Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский, Е. Б. Яровая, А. Г. Шулешова, Е. П. Панченко // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – №. 7. – С. 67-76.

19. Aboyans V. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries / V. Aboyans, J.-B. Ricco, M.-L. E. L. Bartelink, M. Björck, M. Brodmann, T. Cohnert, J.-P. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Röther, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos, I. Desormais // European Heart Journal. – 2018. №. 9. – P. 763-816.

20. Adela R., Banerjee S. K. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective / R. Adela, S. K. Banerjee // *Journal of Diabetes Research*. – 2015. –P. 1-14.
21. Agewall S. et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy / S. Agewall, M. Cattaneo, J. P. Collet, F. Andreotti, G. Y. H. Lip, F. W. A. Verheugt, K. Huber, E. L. Grove, J. Morais, S. Husted, S. Wassmann, G. Rosano, D. Atar, A. Pathak, K. Kjeldsen, R. F. Storey // *European Heart Journal*. – 2013. – №. 23. – P. 1708-1713.
22. Alberts M. J. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry / M. J. Alberts, D. L. Bhatt, J.-L. Mas, E. M. Ohman, A. T. Hirsch, J. Röther, G. Salette, S. Goto, S. C. Smith Jr, C.-S. Liao, P. W. F. Wilson, P. G. Steg // *European Heart Journal*. – 2009. – №. 19. – P. 2318–2326.
23. Alderman E. L. et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS) / E. L. Alderman, L. D. Fisher, P. Litwin, G. C. Kaiser, W. O. Myers, C. Maynard, F. Levine, M. Schloss // *Circulation*. – 1983. – №. 4. – P. 785-795.
24. Ali Z.A. et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial / Z. A. Ali, A. Maehara, P. Généreux, R. A. Shlofmitz, F. Fabbiocchi, T. M. Nazif, G. Guagliumi, P. M. Meraj, F. Alfonso, H. Samady, T. Akasaka, E. B. Carlson, M. A. Leesar, M. Matsumura, M. O. Ozan, G. S. Mintz, O. Ben-Yehuda, G. W. Stone // *Lancet*. – 2016. – № 10060. – P. 2618-2628.
25. Antman E. et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis / E. M.

Antman, S. D. Wiviott, S. A. Murphy, J. Voitek, Y. Hasin, P. Widimsky, H. Chandna, W. Macias, C. H. McCabe, E. Braunwald // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №. 21. – P. 2028-2033.

26. Aradi D. et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel / D. Aradi, A. Tornycsok, T. Pintér, A. Vorobcsuk, A. Kónyi, J. Faluközy, G. Veress, B. Magyari, I. G. Horváth, A. Komócsi // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – №. 11. – P. 1061-1070.

27. Arnason T., Wells P. S., Forster A. J. Appropriateness of diagnostic strategies for evaluating suspected venous thromboembolism / T. Arnason, P. S. Wells, A. J. Forster // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – №. 2. – P. 195-201.

28. Arslan Y., Yoldaş T. K., Zorlu Y. Interaction between vWF levels and aspirin resistance in ischemic stroke patients / Y. Arslan, T. K. Yoldaş, Y. Zorlu // *Translational Stroke Research*. – 2013. – №. 5. – P. 484-487.

29. Baber U., Kini A. S., Sharma S. K. Stenting of complex lesions: an overview / U. Baber, A. S. Kini, S. K. Sharma // *Nature Reviews Cardiology*. – 2010. – №. 9. – P. 485-496.

30. Bai Y. et al. D-Dimer to Fibrinogen Ratio as a Novel Prognostic Marker in Patients After Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Retrospective Cohort Study / Y. Bai, Y.-Y. Zheng, J.-N. Tang, X.-M. Yang, Q.-Q. Guo, J.-C. Zhang, M.-D. Cheng, F.-H. Song, K. Wang, Z.-L. Zhang, Z.-Y. Liu, L.-Z. Jiang, L. Fan, X.-T. Yue, X.-Y. Dai, R.-J. Zheng, J.-Y. Zhang // *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis*. – 2020. – V. 26.

31. Bangalore S. et al. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials / S. Bangalore, D. J. Maron, G. W. Stone, J. S. Hochman // *Circulation*. – 2020. – №. 9. – C. 841-857.

32. Bansilal S. et al. Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Multivessel Coronary Disease / S. Bansilal, M. P. Bonaca, J. H. Cornel, R. F. Storey, D. L. Bhatt, P. G. Steg, K. Im, S. A. Murphy, D. J. Angiolillo, R. G. Kiss, A. N. Parkhomenko, J. Lopez-Sendon, D. Isaza, A. Goudev, F. Kontny, P. Held, E. C. Jensen, E. Braunwald, M. S. Sabatine, A. J. O. Ophuis // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – №. 5. – P. 489-496.
33. Bardají A. et al. Extended dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome in Spain: Results from the EPICOR study / A. Bardají, M. Leal, V. Arrarte, X. Garcia-Moll, L. P. de Isla, H. Bueno // *Cardiovascular Therapeutics*. – 2017. – № 2.
34. Bellemain-Appaix A., Montalescot G. Clopidogrel for Long-Term Secondary Prevention After Coronary Artery Stenting / A. Bellemain-Appaix, G. Montalescot // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – №. 1. – P. 32-34.
35. Benedetto U. et al. Impact of dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery on 1-year outcomes in the Arterial Revascularization Trial / U. Benedetto, D. G. Altman, S. Gerry, A. Gray, B. Lees, M. Flather, D. P. Taggart // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2017. – №. 3. – P. 456-461.
36. Bergmark B. A. et al. Long-Term Ticagrelor in Patients With Prior Coronary Stenting in the PEGASUS-TIMI 54 Trial / B. A. Bergmark, D. L. Bhatt, P. G. Steg, A. Budaj, R. F. Storey, Y. Gurm, J. F. Kuder, K. Im, G. Magnani, T. O. Ophuis, C. Hamm, J. Špinar, R. G. Kiss, F. J. V. de Werf, G. Montalescot, P. Johanson, E. Braunwald, M. S. Sabatine, M. P. Bonaca // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – №. 17.
37. Bhatt D. L. et al. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial / D. L. Bhatt, M. D. Flather, W. Hacke, P. B. Berger, H. R. Black, W. E. Boden, P. Cacoub, E. A. Cohen, M. A. Creager, J. D. Easton, C. W. Hamm, G. J. Hankey, S. C. Johnston, K.-H. Mak, J.-L. Mas, G. Montalescot, T. A. Pearson, P. G. Steg, S. R. Steinhubl, M. A. Weber, L. Fabry-

Ribaudo, T. Hu, E. J. Topol, K. A. A. Fox // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – №. 19. – P. 1982-1988.

38. Bhatt D. L. et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman, A. T. Hirsch, Y. Ikeda, J.-L. Mas, S. Goto, C.-S. Liao, A. J. Richard, J. Röther, P. W. F. Wilson // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – №. 2. – P. 180-189.

39. Bhatt D. L. et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial / D. L. Bhatt, P. G. Steg, S. R. Mehta, L. A. Leiter, T. Simon, K. Fox, C. Held, M. Andersson, A. Himmelmann, W. Ridderstråle, J. Chen, Y. Song, R. Diaz, S. Goto, S. K. James, K. K. Ray, A. N. Parkhomenko, M. N. Kosiborod, D. K. McGuire, R. A. Harrington // *Lancet*. – 2019. – №. 10204. – P. 1169-1180.

40. Bittl J. A. et al. Bayesian methods affirm the use of percutaneous coronary intervention to improve survival in patients with unprotected left main coronary artery disease / J. A. Bittl, Y. He, A. K. Jacobs, C. W. Yancy, S.-L. T. Normand, American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. – 2013. – №. 22. – P. 2177-2185.

41. Bonaca M. P. et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, M. Cohen, P. G. Steg, R. F. Storey, E. C. Jensen, G. Magnani // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – №. 19. – P. 1791-1800.

42. Bonaca M. P. et al. Ticagrelor for Prevention of Ischemic Events After Myocardial Infarction in Patients With Peripheral Artery Disease / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, R. F. Storey, P. G. Steg, M. Cohen, J. Kuder, E. Goodrich, J. C. Nicolau, A. Parkhomenko, J. López-Sendón, M. Dellborg, A. Dalby, J. Špinar, P. Aylward, R.

Corbalán, M. T. B. Abola, E. C. Jensen, P. Held, E. Braunwald, M. S. Sabatine // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – №. 23. – P. 2719-2728.

43. Bonaca M.P. et al. Limb Outcomes With Ticagrelor Plus Aspirin in Patients With Diabetes Mellitus and Atherosclerosis / M. P. Bonaca, D. L. Bhatt, T. Simon, K. M. Fox, S. Mehta, R. A. Harrington, L. A. Leiter, W. H. Capell, C. Held, A. Himmelmann, W. Ridderstråle, J. Chen, J. J. Lee, Y. Song, M. Andersson, J. Prats, M. Kosiborod, D. K. McGuire, P. G. Steg // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – №. 17 – P. 1627-1636.

44. Bonello L. 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 / L. Bonello, L. Camoin-Jau, S. Arques, C. Boyer, D. Panagides, O. Wittenberg, M.-C. Simeoni, P. Barragan, F. Dignat-George, F. Paganelli // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – №. 14. – P. 1404-1411.

45. Bonetti P. O., Lerman L. O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – №. 2. – P. 168-175.

46. Byrne R. A. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes / R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan, E. Barbato, C. Berry, A. Chieffo, M. J. Claeys, G.-A. Dan, M. R. Dweck, M. Galbraith, M. Gilard, L. Hinterbuchner, E. A. Jankowska, P. Jüni, T. Kimura, V. Kunadian, M. Leosdottir, R. Lorusso, R. F. E. Pedretti, A. G. Rigopoulos, M. R. Gimenez, H. Thiele, P. Vranckx, S. Wassmann, N. K. Wenger, B. Ibanez // *European Heart Journal*. – 2023. – №. 38. – P. 3720–3826.

47. Cayla G. et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomized controlled superiority trial / G. Cayla, T. Cuisset, J.

Silvain, F. Leclercq, S. Manzo-Silberman, C. Saint-Etienne, N. Delarche, A. Bellemain-Appaix, G. Range, R. El Mahmoud, D. Carrié, L. Belle, G. Souteyrand, P. Aubry, P. Sabouret, X. H. du Fretay, F. Beygui, J.-L. Bonnet, B. Lattuca, C. Pouillot, O. Varenne, Z. Boueri, E. Van Belle, P. Henry, P. Motreff, S. Elhadad, J.-E. Salem, J. Abtan, H. Rousseau, J.-P. Collet, E. Vicaut, G. Montalescot // *Lancet*. – 2016. – № 10055. – P. 2015-2022.

48. Collet J. et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting / J.-P. Collet, T. Cuisset, G. Rangé, G. Cayla, S. Elhadad, C. Pouillot, P. Henry, P. Motreff, D. Carrié, Z. Boueri, L. Belle, E. Van Belle, H. Rousseau, P. Aubry, J. Monségu, P. Sabouret, S. A. O'Connor, J. Abtan, M. Kerneis, C. Saint-Etienne, O. Barthélémy, F. Beygui, J. Silvain, E. Vicaut, G. Montalescot // *The New England Journal of Medicine*. – 2012. – №. 22. – P. 2100-2109.

49. Collet J.-P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, M. Chettibi, H. G. Hayrapetyan, B. Metzler, R. Najafov, V. I. Stelmashok, M. Claeys, Z. Kušljugić, P. Marinov Gatzov, B. Skoric, G. Panayi, M. Mates, R. Sorensen, K. Shokry, T. Marandi, O. A. Kajander, P. Commeau, A. Aladashvili, S. Massberg, D. Nikas, D. Becker, I. J. Guðmundsdóttir, A. J. Peace, R. Beigel, C. Indolfi, N. Aidargaliyeva, S. Elezi, M. Beishenkulov, A. Maca, O. Gustiene, P. Degrell, A. C. Maempel, V. Ivanov, P. Damman, S. Kedev, T. K. Steigen, J. Legutko, J. Morais, D. Vinereanu, D. Duplyakov, M. Zavatta, M. Pavlović, M. Orban, M. Bunc, B. Ibañez, R. Hofmann, O. Gaemperli, Y. B. Marjeh, F. Addad, E. Tutar, A. Parkhomenko, N. Karia // *European Heart Journal*. – 2021. – №. 14. – P. 1289–1367.

50. Collet J.-P. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis // *European Heart Journal*. – 2021. – №. 14. – P. 1289–1367.

51. Costa F. et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials / F. Costa, D. van Klaveren, S. James, D. Heg, L. Räber, F. Feres, T. Pilgrim, M.-K. Hong, H.-S. Kim, A. Colombo, P. G. Steg, T. Zanchin, T. Palmerini, L. Wallentin, D. L. Bhatt, G. W. Stone, S. Windecker, E. W. Steyerberg, M. Valgimigli // *Lancet*. – 2017. – №. 10073. – P. 1025-1034.

52. Daemen J. et al. Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials / J. Daemen, E. Boersma, M. Flather, J. Booth, R. Stables, A. Rodriguez, G. Rodriguez-Granillo, W. A. Hueb, P. A. Lemos, P. W. Serruys // *Circulation*. – 2008. – №. 118. – P. 1146-1154.

53. De Bacquer D. et al. Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model / D. De Bacquer, P. Ueda, Ž. Reiner, J. De Sutter, D. De Smedt, D. Lovic, N. Gotcheva, Z. Fras, N. Pogossova, E. Mirrakhimov, S. Lehto, T. Jernberg, K. Kotseva, L. Rydén, D. Wood, G. De Backer // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2022. – №. 2. – P. 328-339.

54. De Meyer S. F. et al. von Willebrand factor: an emerging target in stroke therapy / S. F. De Meyer, G. Stoll, D. D. Wagner, C. Kleinschnitz // *Stroke*. – 2012. – №. 2. – P. 599-606.

55. Ebrahimi R. et al. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency / R. Ebrahimi, F. G. Bakaeen, A. Uberoi, A. Ardehali, J. H. Baltz, B. Hattler, G. H. Almassi, T. H. Wagner, J. F. Collins, F. L. Grover, A. L. Shroyer // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2014. – №. 1. – P. 15-21.

56. Farooq V. et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II / V. F. D. van Klaveren, E. W. Steyerberg, E. Meliga, Y. Vergouwe, A. Chieffo, A. P. Kappetein, A. Colombo, D. R. Holmes, M. Mack, T. Feldman, M.-C. Morice, E. Ståhle, Y. Onuma, M.-A. Morel, H. M. Garcia-Garcia, G. A. van Es, K. D. Dawkins, F. W. Mohr, P. W. Serruys // *Lancet*. – 2013. – №. 9867. – P. 639-650.

57. Francalanci I. et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA / I. Francalanci, P. Comeglio, A. A. Liotta, A. P. Cellai, S. Fedi, E. Parretti, G. Mello, D. Prisco, R. Abbate // *Thrombosis Research*. – 1995. – №. 5. – P. 399–405.

58. Galli M. et al. Comparative effects of guided vs. potent P2Y12 inhibitor therapy in acute coronary syndrome: a network meta-analysis of 61 898 patients from 15 randomized trials / M. Galli, S. Benenati, F. Franchi, F. Rollini, D. Capodanno, G. Biondi-Zoccai, G. M. Vescovo, L. H. Cavallari, B. Bikdeli, J. Ten Berg, R. Mehran, C. M. Gibson, F. Crea, N. L. Pereira, D. Sibbing, D. J. Angiolillo // *European Heart Journal*. – 2022. – №. 10. – P. 959-967.

59. Gao G. et al. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery a single-center, randomized, controlled trial / G. Gao, Z. Zheng, Y. Pi, B. Lu, J. Lu, S. Hu. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – №. 20. – P. 1639-1643.

60. Généreux P. et al. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention: The Residual SYNTAX (Synergy

Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery) Score / P. Généreux, T. Palmerini, A. Caixeta, G. Rosner, P. Green, O. Dressler, K. Xu, H. Parise, R. Mehran, P. W. Serruys, G. W. Stone // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – №. 24. – P. 2165-2174.

61. Giustino G. et al. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / G. Giustino, U. Baber, S. Sartori, R. Mehran, I. Mastoris, A. S. Kini, S. K. Sharma, S. J. Pocock, G. D. Dangas // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – №. 13. – P. 1298-1310.

62. Giustino G. et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI / G. Giustino, A. Chieffo, T. Palmerini, M. Valgimigli, F. Feres, A. Abizaid, R. A. Costa, M.-K. Hong, B.-K. Kim, Y. Jang, H.-S. Kim, K. W. Park, M. Gilard, M.-C. Morice, F. Sawaya, G. Sardella, P. Genereux, B. Redfors, M. B. Leon, D. L. Bhatt, G. W. Stone, A. Colombo // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – №. 17. – P. 1851-1864.

63. Gong P. et al. Plasma d-Dimer as a Useful Marker Predicts Severity of Atherosclerotic Lesion and Short-Term Outcome in Patients With Coronary Artery Disease / P. Gong, S.-H. Yang, S. Li, S.-H. Luo, R.-X. Zeng, Y. Zhang, Y.-L. Guo, C.-G. Zhu, R.-X. Xu, J.-J. Li // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2016. – №. 7. – P. 633-640.

64. Gutierrez J. A. et al. Polyvascular Disease and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Peripheral Artery Disease: A Secondary Analysis of the EUCLID Trial / J A. Gutierrez, H. Mulder, W. S. Jones, F. W. Rockhold, I. Baumgartner, J. S. Berger, J. I. Blomster, F. G. R. Fowkes, P. Held, B. G. Katona, K. W. Mahaffey, L. Norgren, W. R. Hiatt, M. R. Patel // *JAMA Network Open*. – 2018. – №. 7.

65. Hagström E. et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results

from the PLATO study / E. Hagström, S. K. James, M. Bertilsson, R. C. Becker, A. Himmelmann, S. Husted, H. A. Katus, P. G. Steg, R. F. Storey, A. Siegbahn, L. Wallentin // *European Heart Journal*. – 2016. – №. 16. – P. 1325–1333.

66. Halvorsen S. et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery / S. Halvorsen, J. Mehilli, S. Cassese, T. S. Hall, M. Abdelhamid, E. Barbato, S. De Hert, I. de Laval, T. Geisler, L. Hinterbuchner, B. Ibanez, R. Lenarczyk, U. R. Mansmann, P. McGreavy, C. Mueller, C. Muneretto, A. Niessner, T. S. Potpara, A. Ristić, L. E. Sade, H. Schirmer, S. Schüpke, H. Sillesen, H. Skulstad, L. Torracca, O. Tutarel, P. Van Der Meer, W. Wojakowski, K. Zacharowski // *European Heart Journal*. – 2022. – №. 39. – P. 3826-3924.

67. Han J. K. et al. Comparison of 3- to 6-Month Versus 12-Month Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Intervention Using the Contemporary Drug-Eluting Stents With Ultrathin Struts: The HOST-IDEA Randomized Clinical Trial / J.-K. Han, D. Hwang, S. Yang, S.-H. Park, J. Kang, H.-M. Yang, K. W. Park, H.-J. Kang, B.-K. Koo, S.-H. Hur, W. Kim, S. Y. Kim, S.-H. Park, S. H. Han, S.-H. Kim, S. Shin, Y. H. Kim, K. Park, N. Lee, S. J. Lee, J. W. Kim, H.-S. Kim // *Circulation*. – 2023. – №. 18. – P. 1358-1368.

68. Herbert J. M. et al. Clopidogrel, A Novel Antiplatelet and Antithrombotic Agent / J. M. Herbert, D. Frehel, E. Vallee, G. Kieffer, D. Gouy, Y. Berger, J. Necciari, G. Defreyn, J. P. Maffrand // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 1993. – №. 2. – P. 180-198.

69. Hiatt W. R. et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease / W. R. Hiatt, F. G. R. Fowkes, G. Heizer, J. S. Berger, I. Baumgartner, P. Held, B. G. Katona, K. W. Mahaffey, L. Norgren, W. S. Jones, J. Blomster, M. Millegård, C. Reist, M. R. Patel // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – №. 1. – P. 32-40.

70. Hochman J.S. et al. Survival after invasive or conservative management of stable coronary disease / J. S. Hochman, R. Anthonopolos, H. R. Reynolds, S. Bangalore, Y. Xu, S. M. O'Brien, S. Mavromichalis, M. Chang, A. Contreras, Y. Rosenberg, R. Kirby, B. Bhargava, R. Senior, A. Banfield, S. G. Goodman, R. D. Lopes, R. Pracoń, J. López-Sendón, A. P. Maggioni, J. D. Newman, J. S. Berger, M. S. Sidhu, H. D. White, A. B. Troxel, R. A. Harrington, W. E. Boden, G. W. Stone, D. B. Mark, J. A. Spertus, D. J. Maron // *Circulation*. – 2023. – № 1. P. 8-19.

71. Holm N. R. et al. OCT or angiography guidance for PCI in complex bifurcation lesions / N. R. Holm, L. N. Andreasen, O. Neghabat, P. Laanmets, I. Kumsars, J. Bennett, N. T. Olsen, J. Odenstedt, P. Hoffmann, J. Dens, S. Chowdhary, P. O'Kane, S.-H. B. Rasmussen, M. Heigert, O. Havndrup, J. P. V. Kuijk, S. Biscaglia, L. J. H. Mogensen, L. Henareh, F. Burzotta, C. H. Eek, D. Mylotte, M. S. Llinas, L. Koltowski, P. Knaapen, S. Calic, N. Witt, I. Santos-Pardo, S. Watkins, J. Lønborg, A. T. Kristensen, L. O. Jensen, F. Calais, J. Cockburn, A. McNeice, O. A. Kajander, T. Heestermans, S. Kische, A. Eftekhari, J. C. Spratt, E. H. Christiansen // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – №. 16. – P. 1477-1487.

72. Horvath B. et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases / B. Horvath, D. Hegedus, L. Szapary, Z. Marton, T. Alexy, K. Koltai, L. Czopf, I. Wittmann, I. Juricskay, K. Toth, G. Kesmarky // *Experimental & Clinical Cardiology*. – 2004. – №. 1. – P. 31-34.

73. Iakovou I. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents / I. Iakovou, T. Schmidt, E. Bonizzoni, L. Ge, G. M. Sangiorgi, G. Stankovic, F. Airolidi, A. Chieffo, M. Montorfano, M. Carlino, I. Michev, N. Corvaja, C. Briguori, U. Gerckens, E. Grube, A. Colombo // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – №. 17. – P. 2126-2130.

74. Jo S. H. et al. Percutaneous coronary intervention versus medical therapy in stable angina: a matched cohort study / S.-H. Jo, H. Kim, H.-J. Kim, M.-H. Lee, W.-W. Seo, M. Kim, H.-L. Kim // *Heart*. – 2024. – №. 10. – P. 718-725.

75. Johnson E. D., Schell J. C., Rodgers G. M. The D-dimer assay / E. D. Johnson, J. C. Schell, G. M. Rodgers // *American Journal of Hematology*. – 2019. – №. 7. – P. 833-839.
76. Kang D. Y. et al. Optical Coherence Tomography–Guided or Intravascular Ultrasound–Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial / D.-Y. Kang, J.-M. Ahn, S.-C. Yun, S.-H. Hur, Y.-K. Cho, C. H. Lee, S. J. Hong, S. Lim, S.-W. Kim, H. Won, J.-H. Oh, J. C. Choe, Y. J. Hong, Y.-H. Yoon, H. Kim, Y. Choi, J. Lee, Y. W. Yoon, S.-J. Kim, J.-H. Bae, D.-W. Park, S.-J. Park // *Circulation*. – 2023. – №. 16. – P. 1195-1206.
77. Kempf T. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice / T. Kempf, A. Zarbock, C. Widera, S. Butz, A. Stadtmann, J. Rossaint, M. Bolomini-Vittori, M. Korf-Klingebiel, L. C. Napp, B. Hansen, A. Kanwischer, U. Bavendiek, G. Beutel, M. Hapke, M. G. Sauer, C. Laudanna, N. Hogg, D. Vestweber, K. C. Wollert // *Nat Med*. – 2011. – №. 5. – P 581-588.
78. Khan M. A. et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study / M. A. Khan, M. J. Hashim, H. Mustafa, M. Y. Baniyas, S. K. B. M. Al Suwaidi, R. AlKatheeri, F. M. K. Alblooshi, M. E. A. H. Almatrooshi, M. E. H. Alzaabi, R. S. Al Darmaki, S. N. A. H. Lootah // *Cureus*. – 2020. – №. 7. – P. e9349.
79. Kikkert W. J. et al. D-dimer levels predict ischemic and hemorrhagic outcomes after acute myocardial infarction: a HORIZONS-AMI biomarker substudy / W. J. Kikkert, B. E. Claessen, G. W. Stone, R. Mehran, B. Witzenbichler, B. R. Brodie, J. Wöhrle, A. Witkowski, G. Guagliumi, K. Zmudka, J. P. S. Henriques, J. G. P. Tijssen, E. A. Sanidas, V. Chantziara, K. Xu, G. D. Dangas // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2014. – №. 2. – P. 155-164.

80. Konstantinides S. V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) / S. V. Konstantinides, G. Meyer, C. Becattini, H. Bueno, G.-J. Geersing, V.-P. Harjola, M. V. Huisman, M. Humbert, C. S. Jennings, D. Jiménez, N. Kucher, I. M. Lang, M. Lankeit, R. Lorusso, L. Mazzolai, N. Meneveau, F. N. Áinle, P. Prandoni, P. Pruszczyk, M. Righini, A. Torbicki, E. Van Belle, J. L. Zamorano // *European Heart Journal*. – 2020. – №. 4. – P. 543–603.

81. Kotseva K. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer, G. De Backer, L. Rydén, C. Jennings, V. Gyberg, P. Amouyel, J. Bruthans, A. C. Conde, R. Cífková, J. W. Deckers, J. De Sutter, M. Dilic, M. Dolzhenko, A. Erglis, Z. Fras, D. Gaita, N. Gotcheva, J. Goudevenos, P. Heuschmann, A. Laucevicius, S. Lehto, D. Lovic, D. Miličić, D. Moore, E. Nicolaides, R. Oganov, A. Pajak, N. Pogosova, Z. Reiner, M. Stagmo, S. Störk, L. Tokgözoğlu, D. Vulic // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016. – №. 6. – P. 636-648.

82. Kremers B. et al. Plasma Biomarkers to Predict Cardiovascular Outcome in Patients With Peripheral Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Kremers, L. Wübbeke, B. Mees, H. Ten Cate, H. Spronk, A. Ten Cate-Hoek // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – №. 9. – P. 2018-2032.

83. Kubo T. et al. Optical frequency domain imaging vs. intravascular ultrasound in percutaneous coronary intervention (OPINION trial): one-year angiographic and clinical results / T. Kubo, T. Shinke, T. Okamura, K. Hibi, G. Nakazawa, Y. Morino, J. Shite, T. Fusazaki, H. Otake, K. Kozuma, T. Ioji, H. Kaneda, T. Serikawa, T. Kataoka, H. Okada, T. Akasaka // *European Heart Journal*. – 2017. – №. 42. –P. 3139-3147.

84. Kucharska-Newton A. M. et al. Hemostasis, inflammation, and fatal and nonfatal coronary heart disease: long-term follow-up of the atherosclerosis risk in

communities (ARIC) cohort / A. M. Kucharska-Newton, D. J. Couper, J. S. Pankow, R. J. Prineas, T. D. Rea, N. Sotoodehnia, A. Chakravarti, A. R. Folsom, D. S. Siscovick, W. D. Rosamond // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2009. – №. 12. – P. 2182-2190.

85. Kuliczkowski W. 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 / W. Kuliczkowski, A. Witkowski, L. Polonski, C. Watala, K. Filipiak, A. Budaj, J. Golanski, D. Sitkiewicz, J. Pregowski, J. Gorski, M. Zembala, G. Opolski, K. Huber, H. Arnesen, S. D. Kristensen, R. De Caterina // *European Heart Journal*. – 2009. – №. 4. – P. 426-435.

86. Kuno T. et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass graft surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials / T. Kuno, H. Ueyama, S. V. Rao, M. G. Cohen, J. E. Tamis-Holland, C. Thompson, H. Takagi, S. Bangalore // *American Heart Journal*. – 2020. – №. 227. – C. 9-10.

87. Landi A. et al. Abbreviated or Standard Antiplatelet Therapy in HBR Patients: Final 15-Month Results of the MASTER-DAPT Trial / A. Landi, D. Heg, E. Frigoli, P. Vranckx, S. Windecker, P. Siegrist, G. Cayla, A. Włodarczak, S. Cook, I. Gómez-Blázquez, Y. Feld, P. Seung-Jung, M. Mates, C. Lotan, S. Gunasekaran, M. Nanasato, R. Das, H. Kelbæk, E. Teiger, J. Escaned, Y. Ishibashi, G. Montalescot, H. Matsuo, D. Debeljacki, P. C. Smits, M. Valgimigli // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2023. – №. 7. – P. 798-812.

88. Lawton J. S. et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines // J. S. Lawton, J. E. Tamis-Holland, S. Bangalore, E. R. Bates, T. M. Beckie, J. M. Bischoff, J. A. Bittl, M. G. Cohen, J. M. DiMaio, C. W. Don, S. E. Femes, M. F. Gaudino, Z. D. Goldberger, M. C. Grant,

J. B. Jaswal, P. A. Kurlansky, R. Mehran, T. S. Metkus Jr, L. C. Nnacheta, S. V. Rao // *Circulation*. – 2022. – №. 3. – P. 18–114.

89. Lee J. M. et al. Physiology-Based Revascularization: A New Approach to Plan and Optimize Percutaneous Coronary Intervention / J. M. Lee, S. H. Lee, D. Shin, K. H. Choi, T. P. van de Hoef, H. K. Kim, H. Samady, T. Kakuta, H. Matsuo, B.-K. Koo, W. F. Fearon, J. Escaned // *JACC Asia*. – 2021. – №. 1. – P. 14-36.

90. Li L. et al. Gender-Related Difference in D-Dimer Level Predicts In-Hospital Heart Failure after Primary PCI for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / L. Li, W. Wang, T. Li, Y. Sun, Y. Gao, L. Wang, H.-C. Yao // *Disease Markers*. – 2021. – №. 1.

91. Li Y. et al. The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients / Y. Li, H.-L. Tang, Y.-F. Hu, H.-G. Xie // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2012. – №. 2. – P. 199–206.

92. Lindholm D. et al. Combined association of key risk factors on ischaemic outcomes and bleeding in patients with myocardial infarction / D. Lindholm, G. Sarno, D. Erlinge, B. Svennblad, L. P. Hasvold, M. Janzon, T. Jernberg, S. K. James // *Heart*. – 2019. – №. 15. –P. 1175-1181.

93. Lu P. J. et al. Optimization of GRACE Risk Stratification by N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Combined With D-Dimer in Patients With Non-ST-Elevation Myocardial Infarction / P.-J. Lu, X.-W. Gong, Y. Liu, F.-S. Tian, W.-J. Zhang, Y.-W. Liu, Z.-H. Yao, J.-X. Wang, P. Han, Y.-N. Yang, Z. Cui, J. Gao // *American Journal of Cardiology*. – 2021. – №. 140. – P. 13-19.

94. Magnani G. et al. Predictors, Type, and Impact of Bleeding on the Net Clinical Benefit of Long-Term Ticagrelor in Stable Patients With Prior Myocardial Infarction / G. Magnani, D. Ardissino, K. Im, A. Budaj, R. F. Storey, P. G. Steg, D. L. Bhatt, M. Cohen, T. O. Ophiuss, A. Goudev, A. Parkhomenko, G. Kamensky, D. J.

Angiolillo, J. López-Sendón, P. Johanson, E. Braunwald, M. S. Sabatine, M. P. Bonaca // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – №. 4.

95. Malik A. H. et al. Meta-analysis of Dual Antiplatelet Therapy Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention / A. H. Malik, S. Yandrapalli, S. S. Shetty, W. S. Aronow, H. A. Cooper, J. A. Panza // *American Journal of Cardiology*. – 2020. – №. 127. – P. 25-29.

96. Mancini G. B. J. et al. Medical treatment and revascularization options in patients with type 2 diabetes and coronary disease / G. B. J. Mancini, M. E. Farkouh, M. M. Brooks, B. R. Chaitman, W. E. Boden, H. Vlachos, P. M. Hartigan, F. S. Siami, M. S. Sidhu, V. Bittner, R. Frye, V. Fuster // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – №. 10. – P. 985-995.

97. Mannacio V. A. et al. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: results from the CRYSSA (prevention of Coronary arteRY bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomised study / V. A. Mannacio, L. D. Tommaso, A. Antignan, V. De Amicis, C. Vosa // *Heart*. – 2012. – №. 23. – P. 1710-1715.

98. Maron D.J. et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease / D. J. Maron, J. S. Hochman, H. R. Reynolds, S. Bangalore, S. M. O'Brien, W. E. Boden, B. R. Chaitman, R. Senior, J. López-Sendón, K. P. Alexander, R. D. Lopes, L. J. Shaw, J. S. Berger, J. D. Newman, M. S. Sidhu, S. G. Goodman, W. Ruzyllo, G. Gosselin, A. P. Maggioni, H. D. White, B. Bhargava, J. K. Min, G. B. J. Mancini, D. S. Berman, M. H. Picard, R. Y. Kwong, Z. A. Ali, D. B. Mark, J. A. Spertus, M. N. Krishnan, A. Elghamaz, N. Moorthy, W. A. Hueb, M. Demkow, K. Mavromatis, O. Bockeria, J. Peteiro, T. D. Miller, H. Szwed, R. Doerr, M. Keltai, J. B. Selvanayagam, P. G. Steg, C. Held, S. Kohsaka, S. Mavromichalis, R. Kirby, N. O. Jeffries, F. E. Harrell Jr, F. W. Rockhold, S. Broderick, T. B. Ferguson Jr, D. O. Williams, R. A. Harrington, G. W. Stone, Y. Rosenberg // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – №.15. – P. 1395-1407.

99. Marquis-Gravel G. et al. Post-Discharge Bleeding and Mortality Following Acute Coronary Syndromes With or Without PCI. *Journal of the American College of Cardiology* / G. Marquis-Gravel, F. Dalgaard, A. D. Jones, Y. Lokhnygina, S. K. James, R. A. Harrington, L. Wallentin, P. G. Steg, R. D. Lopes, R. F. Storey, S. G. Goodman, K. W. Mahaffey, P. Tricoci, H. D. White, P. W. Armstrong, E. M. Ohman, J. H. Alexander, M. T. Roe // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – №. 2. – P. 162-171.

100. Mauri L. et al. Effects of stent length and lesion length on coronary restenosis / L. Mauri, A. J. O'Malley, D. E. Cutlip, K. K. L. Ho, J. J. Popma, M. S. Chauhan, D. S. Baim, D. J. Cohen, R. E. Kuntz // *American Journal of Cardiology*. –2004. – №. 11. – P. 1340-1346.

101. Mauri L. et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents / L. Mauri, D. J. Kereiakes, R. W. Yeh, P. Driscoll-Shempp, D. E. Cutlip, P. G. Steg, S.-L. T. Normand, E. Braunwald, S. D. Wiviott, D. J. Cohen, D. R. Holmes Jr, M. W. Krucoff, J. Hermiller, H. L. Dauerman, D. I. Simon, D. E. Kandzari, K. N. Garratt, D. P. Lee, T. K. Pow, P. Ver Lee, M. J. Rinaldi, J. M. Massaro // *The New England Journal of Medicine*. – 2014. – №. 23. – P. 2155-2166.

102. Mayer K. et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity. Results of the ISAR-HPR registry / K. Mayer, S. Schulz, I. Bernlochner, T. Morath, S. Braun, J. Hausleiter, S. Massberg, H. Schunkert, K.-L. Laugwitz, A. Kastrati, D. Sibbing / *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – №. 2. – P. 342-3451.

103. Mega J. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis / J. L. Mega, T. Simon, J.-P. Collet, J. L. Anderson, E. M. Antman, K. Bliden, C. P. Cannon, N. Danchin, B. Giusti, P. Gurbel, B. D. Horne, J.-S. Hulot, A. Kastrati, G. Montalescot, F.-J. Neumann, L. Shen, D. Sibbing, P. G. Steg, D. Trenk, S. D. Wiviott,

M. S. Sabatine // *Journal of the American Medical Association*. – 2010. – №. 16. – P. 1821-1830.

104. Milojevic M. et al. Causes of Death Following PCI Versus CABG in Complex CAD: 5-Year Follow-Up of SYNTAX / M. Milojevic, S. J. Head, C. A. Parasca, P. W. Serruys, F. W. Mohr, M.-C. Morice, M. J. Mack, E. Ståhle, T. E. Feldman, K. D. Dawkins, A. Colombo, A. P. Kappetein, D. R. Holmes Jr // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – №. 1. – P. 42-55.

105. Miron M. J. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients / M. J. Miron, A. Perrier, H. Bounameaux, P. de Moerloose, D. O. Slosman, D. Didier, A. Junod // *European Respiratory Journal*. – 1999. – №. 6. – P. 1365–1370.

106. Mohamed M. O. et al. Impact of coronary lesion complexity in percutaneous coronary intervention: one-year outcomes from the large, multicentre e-Ultimaster registry / M. O. Mohamed, J. Polad, D. Hildick-Smith, O. Bizeau, R. K. Baisebenov, M. Roffi, A. Íñiguez-Romo, B. Chevalier, C. von Birgelen, A. Roguin, A. Aminian, M. Angioi, M. A. Mamas // *EuroIntervention*. – 2020. – №. 7. – P. 603-612.

107. Montalto C. et al. Validation of the ARC-HBR criteria in 68,874 patients undergoing PCI: A systematic review and meta-analysis / C. Montalto, A. R. Munafò, L. Arzuffi, M. Casula, A. Mandurino-Mirizzi, F. Costa, S. Leonardi, L. O. Visconti, M. Ferlini // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2022. – T. 66. – P. 59-66.

108. Morange P. E. et al. Haemostatic Factors and the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Coronary Artery Disease. The AtheroGene Study / P. E. Morange, C. Bickel, V. Nicaud, R. Schnabel, H. J. Rupprecht, D. Peetz, K. J. Lackner, F. Cambien, S. Blankenberg, L. Tiret // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2006. – №. 12. – P. 2793-2799.

109. Moscucci M. et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / M. Moscucci, K.

A. A. Fox, C. P. Cannon, W. Klein, J. López-Sendón, G. Montalescot, K. White, R. J. Goldberg // *European Heart Journal*. – 2003. – №. 20. – P. 1815-1823.

110. Navarese E. P. et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis / E. P. Navarese, A. J. Lansky, D. J. Kereiakes, J. Kubica, P. A. Gurbel, D. A. Gorog, M. Valgimigli, N. Curzen, D. E. Kandzari, M. P. Bonaca, M. Brouwer, J. Umińska, M. J. Jaguszewski, P. Raggi, R. Waksman, M. B. Leon, W. Wijns, F. Andreotti // *European Heart Journal*. – 2021. – №. 45. – P. 4638-4651.

111. Neumann F.-J. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J.-P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Jüni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav, M. O. Zembala // *European Heart Journal*. – 2019. – №. 2. – P. 87-165.

112. Park S. J. et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial / S.-J. Park, J.-M. Ahn, D.-Y. Kang, S.-C. Yun, Y.-K. Ahn, W.-J. Kim, C.-W. Nam, J.-O. Jeong, I.-H. Chae, H. Shiomi, H.-L. Kao, J.-Y. Hahn, S.-H. Her, B.-K. Lee, T. H. Ahn, K.-Y. Chang, J. K. Chae, D. Smyth, G. S. Mintz, G. W. Stone, D.-W. Park // *Lancet*. – 2024. – №. 10438. – P. 1753-1765.

113. Pereira N. L. et al. CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy: A Scientific Statement From the American Heart Association / N. L. Pereira, S. Cresci, D. J. Angiolillo, W. Batchelor, Q. Capers 4th, L. H. Cavallari, D. Leifer, J. A. Luzum, D. M. Roden, K. Stellos, S. L. Turrise, S. Tuteja // *Circulation*. – 2024. – №. 6. – P. 129-150.

114. Price M. J. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial / M. J. Price, P. B. Berger, P. S. Teirstein, J.-F. Tanguay, D. J. Angiolillo, D. Spriggs, S. Puri, M. Robbins, K. N. Garratt, O. F. Bertrand, M. E. Stillabower, J. R. Aragon, D. E. Kandzari, C. T. Stinis, M. S. Lee, S. V. Manoukian, C. P. Cannon, N. J. Schork, E. J. Topol // *Journal of the American Medical Association*. – 2011. – №. 11. – P. 1097-1105.

115. Quadri G. et al. Complete or incomplete coronary revascularisation in patients with myocardial infarction and multivessel disease: a propensity score analysis from the “real-life” BleedMACS (Bleeding complications in a Multicenter registry of patients discharged with diagnosis of Acute Coronary Syndrome) registry / G. Quadri, F. D'Ascenzo, C. Moretti, M. D'Amico, S. Raposeiras-Roubín, E. Abu-Assi, J. P. S. Henriques, J. Saucedo, J. R. González-Juanatey, S. B. Wilton, W. J. Kikkert, I. Nuñez-Gil, A. Ariza-Sole, X. Song, D. Alexopoulos, C. Liebetrau, T. Kawaji, Z. Huczek, S.-P. Nie, T. Fujii, L. Correia, M.-A. Kawashiri, J. M. García-Acuña, D. Southern, E. Alfonso, B. Terol, A. Garay, D. Zhang, Y. Chen, I. Xanthopoulou, N. Osman, H. Möllmann, H. Shiomi, P. Omedè, A. Montefusco, F. Giordana, S. Scarano, M. Kowara, K. Filipiak, X. Wang, Y. Yan, J.-Y. Fan, Y. Ikari, T. Nakahashi, K. Sakata, M. Yamagishi, O. Kalpak, S. Kedev, F. Varbella, F. Gaita // *EuroIntervention*. – 2017. – №. 4. – P. 407-414.

116. Rand M. L., Leung R., Packham M. A. Platelet function assays / M. L. Rand, R. Leung, M. A. Packham // *Transfusion and Apheresis Science*. – 2003. – №. 3. – P. 307-317.

117. Randi A. M. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodysplasia / A. M. Randi // *Thrombosis research*. – 2016. – V. 141. – C. 55-58.

118. Randi A.M., Laffan M.A. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues / A. M. Randi, M. A. Laffan // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2017. – №. 1. – P. 13-20.

119. Righini M. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study / M. Righini, J. Van Es, P. L. Den Exter, P.-M. Roy, F. Verschuren, A. Ghuysen, O. T. Rutschmann, O. Sanchez, M. Jaffrelot, A. Trinh-Duc, C. Le Gall, F. Moustafa, A. Principe, A. A. Van Houten, M. Ten Wolde, R. A. Douma, G. Hazelaar, P. M. G. Erkens, K. W. Van Kralingen, M. J. J. H. Grootenboers, M. F. Durian, Y. W. Cheung, G. Meyer, H. Bounameaux, M. V. Huisman, P. W. Kamphuisen, G. Le Gal // *Journal of the American Medical Association*. – 2014. – №. 11. – P. 1117–1124.

120. Righini M. et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism / M. Righini, G. Le Gal, S. De Lucia, P.-M. Roy, G. Meyer, D. Aujesky, H. Bounameaux, A. Perrier // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – №. 4. – P. 715–719.

121. Roberts J. et al. Point-of-care genetic testing for personalisation of antiplatelet treatment (RAPID GENE): a prospective, randomised, proof-of-concept trial / J. D. Roberts, G. A. Wells, M. R. Le May, M. Labinaz, C. Glover, M. Froeschl, A. Dick, J.-F. Marquis, E. O'Brien, S. Goncalves, I. Druce, A. Stewart, M. H. Gollob, D. Y. F. So // *Lancet*. – 2012. – №. 9827. – P. 1705-1711.

122. Roldán V. et al. Plasma von Willebrand Factor Levels Are an Independent Risk Factor for Adverse Events Including Mortality and Major Bleeding in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients / V. Roldán, F. Marín, B. Muiña, J. M. Torregrosa, D. Hernández-Romero, M. Valdés, V. Vicente, G. Y. H. Lip // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – №. 25. – P. 2496-2504.

123. Sacco R. L. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / R. L. Sacco, S. E. Kasner, J. P. Broderick, L. R. Caplan, J. J. B. Connors, A. Culebras, M. S. V. Elkind, M. G. George, A. D. Hamdan, R. T. Higashida, B. L. Hoh, L. S. Janis, C. S. Kase, D. O. Kleindorfer, J.-M. Lee, M. E. Moseley, E. D.

Peterson, T. N. Turan, A. L. Valderrama, H. V. Vinters // *Stroke*. – 2013. – №. 7. – P. 2064-2089.

124. Serruys P. W. et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease / P. W. Serruys, M.-C. Morice, A. P. Kappetein, A. Colombo, D. R. Holmes, M. J. Mack, E. Ståhle, T. E. Feldman, M. van den Brand, E. J. Bass, N. V. Dyck, K. Leadley, K. D. Dawkins, F. W. Mohr // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – №. 10. P. 961-972.

125. Sibbing D. et al. Cytochrome 2C19* 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement / D. Sibbing, W. Koch, D. Gebhard, T. Schuster, S. Braun, J. Stegherr, T. Morath, A. Schömig, N. von Beckerath, A. Kastrati // *Circulation*. – 2010. – №. 4. – P. 512–518.

126. Sibbing D. et al. Cytochrome P450 2C19 loss-offunction polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention / D. Sibbing, J. Stegherr, W. Latz, W. Koch, J. Mehilli, K. Dörrler, T. Morath, A. Schömig, A. Kastrati, N. von Beckerath // *European Heart Journal*. – 2009. – №. 8. – P. 916-922.

127. Sibbing D. Updated Expert Consensus Statement on Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y12 Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention / D. Sibbing, D. Aradi, D. Alexopoulos, J. T. Berg, D. L. Bhatt, L. Bonello, J.-P. Collet, T. Cuisset, F. Franchi, L. Gross, P. Gurbel, Y.-H. Jeong, R. Mehran, D. J. Moliterno, F.-J. Neumann, N. L. Pereira, M. J. Price, M. S. Sabatine, D. Y. F. So, G. W. Stone, R. F. Storey, U. Tantry, D. Trenk, M. Valgimigli, R. Waksman, D. J. Angiolillo // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – №. 16. – P. 1521-1537.

128. Sibbing D. et al. Age and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from the randomized TROPICAL-ACS trial / D. Sibbing, L. Gross, D. Trenk, C. Jacobshagen, T. Geisler, M. Hadamitzky, B. Merkely, R. G. Kiss,

A. Komócsi, R. Parma, S. B. Felix, F.-J. Neumann, J. Hausleiter, M. Baylacher, L. Koltowski, J. Mehilli, K. Huber, Z. Huczek, D. Aradi, S. Massberg // *European Heart Journal*. – 2018. – №. 29. – P. 2749-2758.

129. Siller-Matula J. et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: the MADONNA study / J. M. Siller-Matula, M. Francesconi, C. Dechant, B. Jilma, G. Maurer, G. Delle-Karth, G. Gouya, K. Ruzicka, A. Podczeck-Schweighofer, G. Christ // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – №. 5. – P. 2018-2023.

130. Sousa-Uva M. et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery / M. Sousa-Uva, S. J. Head, M. Milojevic, J.-P. Collet, G. Landoni, M. Castella, J. Dunning, T. Gudbjartsson, N. J. Linker, E. Sandoval, M. Thielmann, A. Jeppsson, U. Landmesser // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2018. – №. 1. – P. 5-33.

131. Steg P. G. et al. Ticagrelor in Patients with Stable Coronary Disease and Diabetes / P. G. Steg, D. L. Bhatt, T. Simon, K. Fox, S. R. Mehta, R. A. Harrington, C. Held, M. Andersson, A. Himmelmann, W. Ridderstråle, M. Leonsson-Zachrisson, Y. Liu, G. Opolski, D. Zateyshchikov, J. Ge, J. C. Nicolau, R. Corbalán, J. H. Cornel, P. Widimský, L. A. Leiter // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – №. 14. – P. 1309-1320.

132. Suh J. et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation / J. Suh, D.-W. Park, J.-Y. Lee, I. H. Jung, S.-W. Lee, Y.-H. Kim, C. W. Lee, S.-S. Cheong, J.-J. Kim, S.-W. Park, S.-J. Park // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2010. – №. 4. – P. 383-389.

133. Tang Y. Randomized Comparisons of Double-Dose Clopidogrel or Adjunctive Cilostazol Versus Standard Dual Antiplatelet in Patients With High Posttreatment Platelet Reactivity: Results of the CREATIVE Trial / Y.-D. Tang, W.

Wang, M. Yang, K. Zhang, J. Chen, S. Qiao, H. Yan, Y. Wu, X. Huang, B. Xu, R. Gao, Y. Yang // *Circulation*. – 2018. – №. 21. – P. 2231-2245.

134. Thygesen K. et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White // *Circulation*. – 2018. – №20. – P. 618-652.

135. Trenk D. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study / D. Trenk, G. W. Stone, M. Gawaz, A. Kastrati, D. J. Angiolillo, U. Müller, G. Richardt, J. A. Jakubowski, F.-J. Neumann // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – №. 24. – P. 2159-2164.

136. Tripodi A., Chantarangkul V. Performance of quantitative D-dimer methods: results of the Italian external quality assessment scheme / A. Tripodi, V. Chantarangkul // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – №. 1. – P. 184-185.

137. Ueki Y. et al. Validation of High-Risk Features for Stent-Related Ischemic Events as Endorsed by the 2017 DAPT Guidelines / Y. Ueki, A. Karagiannis, C. Zanchin, T. Zanchin, S. Stortecky, K. C. Koskinas, G. C.M. Siontis, F. Praz, T. Otsuka, L. Hunziker, D. Heg, A. Moschovitis, C. Seiler, M. Billinger, T. Pilgrim, M. Valgimigli, S. Windecker, L. Räber // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – №. 9. – P. 820-830.

138. Ueki Y. et al. Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores / Y. Ueki, S. Bär, S. Losdat, T. Otsuka, C. Zanchin, T. Zanchin, F. Gargano, G. Gargiulo, G. C. M. Siontis,

F. Praz, J. Lanz, L. Hunziker, S. Stortecky, T. Pilgrim, D. Heg, M. Valgimigli, S. Windecker, L. Räber // *EuroIntervention*. –2020. – №. 5. – P. 371-379.

139. Urban P. et al. Defining High Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Consensus Document From the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk / P. Urban, R. Mehran, R. Collieran, D. J. Angiolillo, R. A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C. M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S. K. James, H.-S. Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M. B. Leon, P.F. A. Magee // *Circulation*. – 2019. – №. 3. – P. 240-261.

140. van Werkum J. W. et al. Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry / J. W. van Werkum, A. A. Heestermans, A. C. Zomer, J. C. Kelder, M.-J. Suttorp, B. J. Rensing, J. J. Koolen, B. R. G. Brueren, J.-H. E. Dambrink, R. W. Hautvast, F. W. Verheugt, J. M. ten Berg // *Journal of the American College of Cardiology*. –2009. – №. 16. – P. 1399-1409.

141. Velazquez E. J. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction / E. J. Velazquez, K. L. Lee, M. A. Deja, A. Jain, G. Sopko, A. Marchenko, I. S. Ali, G. Pohost, S. Gradinac, W. T. Abraham, M. Yui, D. Prabhakaran, H. Szwed, P. Ferrazzi, M. C. Petrie, C. M. O'Connor, P. Panchavinnin, L. She, R. O. Bonow, G. R. Rankin, R. H. Jones, J. L. Rouleau // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – №. 17. – P. 1607-1616.

142. Verma S. et al. Should dual antiplatelet therapy be used in patients following coronary artery bypass surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials / S. Verma, S. G. Goodman, S. R. Mehta, D. A. Latter, M. Ruel, M. Gupta, B. Yanagawa, M. Al-Omran, N. Gupta, H. Teoh, J. O. Friedrich // *BMC Surgery*. – 2015. – №. 112.

143. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina / Veterans Administration Coronary Artery

Bypass Surgery Cooperative Study // The New England Journal of Medicine. – 1984. – №. 21. – P. 1333-1339.

144. Vij A. et al. Invasive therapy versus conservative therapy for patients with stable coronary artery disease: An updated meta-analysis / A. Vij, K. Kassab, H. Chawla, A. Kaur, V. Kodumuri, N. Jolly, R. Doukky // *Clinical Cardiology*. – 2021. – №. 5. – P. 675-682.

145. Vila G. et al. The Relationship between Insulin Resistance and the Cardiovascular Biomarker Growth Differentiation Factor-15 in Obese Patients / G. Vila, M. Riedl, C. Anderwald, M. Resl, A. Handisurya, M. Clodi, G. Prager, B. Ludvik, M. Krebs, A. Luger // *Clinical Chemistry*. – 2011. – №. 2. – P. 309-316.

146. Wallentin L. et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial / L. Wallentin, Z. Hijazi, U. Andersson, J. H. Alexander, R. De Caterina, M. Hanna, J. D. Horowitz, E. M. Hylek, R. D. Lopes, S. Asberg, C. B. Granger, A. Siegbahn // *Circulation*. – 2014. – №. 21. – P. 1847–1858.

147. Wang J. et al. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease / J. Wang, L. Wei, X. Yang, J. Zhong // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – №. 17.

148. Wang X. et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis / X. Wang, J. Zhao, Y. Zhang, X. Xue, J. Yin, L. Liao, C. Xu, Y. Hou, S. Yan, J. Liu // *Oncotarget*. – 2017. – №. 52. – P. 90371–90379.

149. Wang X. et al. Modifying clopidogrel maintenance doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index improves clinical outcome in patients with clopidogrel resistance / X.-D. Wang, D.-F. Zhang, S.-W. Zhuang, Y. Lai // *Clinical Cardiology*. – 2011. – №. 5. – P. 332-338.

150. Watanabe H. et al. Clopidogrel vs Aspirin Monotherapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention / H. Watanabe, T. Morimoto, M. Natsuaki, K. Yamamoto, Y. Obayashi, R. Nishikawa, K. Ando, K. Ono, K. Kadota, S. Suwa, I. Morishima, R. Yoshida, Y. Hata, M. Akao, M. Yagi, N. Suematsu, Y. Morino, T. Yokomatsu, I. Takamisawa, T. Noda, M. Doi, H. Okayama, Y. Nakamura, K. Hibi, H. Sakamoto, T. Noguchi, T. Kimura // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – №. 1. – P. 17-31.

151. Wells G. A. et al. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration / G. A. Wells, J. Elliott, S. Kelly, Z. Bai, M. Boucher, B. Skidmore, D. So, S. Laplante, K. Lee // *CADTH Optimal Use Report*. – 2019.

152. Wells P. S. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism / P. S. Wells // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – №. 1. – P. 41-50.

153. Whincup P. et al. von Willebrand factor and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis / P. H. Whincup, J. Danesh, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, A. Rumley, G. D. O. Lowe // *European Heart Journal*. – 2002. – №. 22. – P. 1764–1770.

154. Wieberdink R. G. et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke. The Rotterdam Study / R. G. Wieberdink, M. C. van Schie, P. J. Koudstaal, A. Hofman, J. C. M. Witteman, M. P. M. de Maat, F. W. G. Leebeek, M. M. B. Breteler // *Stroke*. – 2010. – №. 10. – P. 2151–2156.

155. Wollert K. C., Kempf T., Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease / K. C. Wollert, T. Kempf, L. Wallentin // *Clinical Chemistry*. – 2017. – №. 1. – P. 140–151.

156. Xie S., Lu L., Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies / S. Xie, L. Lu, L. Liu // *Clinical Cardiology*. – 2019. – №. 5. – P. 513-523.

157. Xu J. et al. GDF15/MIC-1 Functions As a Protective and Antihypertrophic Factor Released From the Myocardium in Association With SMAD Protein Activation / J. Xu, T. R. Kimball, J. N. Lorenz, D. A. Brown, A. R. Bauskin, R. Klevitsky, T. E. Hewett, S. N. Breit, J. D. Molkenin // *Circulation Research*. – 2006. – №. 3. – P. 342-350.

158. Yao H.-Q., Wang F.-J., Kang Z. Effects of Endovascular Interventions on vWF and Fb Levels in Type 2 Diabetic Patients with Peripheral Artery Disease / H.-Q. Yao, F.-J. Wang, Z. Kang // *Annals of Vascular Surgery*. – 2016. – V. 33. – P. 159-166.

159. Yeh R.W. et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention / R. W. Yeh, E. A. Secemsky, D. J. Kereiakes, S.-L. T. Normand, A. H. Gershlick, D. J. Cohen, J. A. Spertus, P. G. Steg, D. E. Cutlip, M. J. Rinaldi, E. Camenzind, W. Wijns, P. K. Apruzzese, Y. Song, J. M. Massaro, L. Mauri // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – №. 16. – P. 1735-1749.

160. Yeh R.W. et al. Lesion Complexity and Outcomes of Extended Dual Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention / R. W. Yeh, D. J. Kereiakes, P. G. Steg, D. E. Cutlip, K. J. Croce, J. M. Massaro, L. Mauri // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – №18. – P. 2213-2223.

161. Youn Y. N. et al. Posttreatment platelet reactivity on clopidogrel is associated with the risk of adverse events after off-pump coronary artery bypass / Y.-N. Youn, G. Yi, S. Lee, H.-C. Joo, K.-J. Yoo // *American Heart Journal*. – 2014. – №. 6. – P. 818-825.

162. Yusuf S. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft

Surgery Trialists Collaboration/ S. Yusuf, D. Zucker, P. Peduzzi, L. D. Fisher, T. Takaro, J. W. Kennedy, K. Davis, T. Killip, E. Passamani, R. Norris // *Lancet*. – 1994. – № 8922. – P. 563-570.

163. Zhao B.Q. et al. von Willebrand factor-cleaving protease ADAMTS13 reduces ischemic brain injury in experimental stroke / B.-Q. Zhao, A. K. Chauhan, M. Canault, I. S. Patten, J. J. Yang, M. Dockal, F. Scheiflinger, D. D. Wagner // *Blood*. – 2009. – №. 15. – P. 3329-3334.

164. Zhao Q. et al. Effect of Ticagrelor Plus Aspirin, Ticagrelor Alone, or Aspirin Alone on Saphenous Vein Graft Patency 1 Year After Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Clinical Trial / Q. Zhao, Y. Zhu, Z. Xu, Z. Cheng, J. Mei, X. Chen, X. Wang // *Journal of the American Medical Association*. – 2018. – №. 16. – P. 1677–1686.

165. Zhao X. et al. D-dimer as a thrombus biomarker for predicting 2-year mortality after percutaneous coronary intervention / X. Zhao, J. Li, X. Tang, L. Jiang, J. Chen, S. Qiao, Y. Yang, R. Gao, B. Xu, J. Yuan // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2020. – №. 11.

166. Zheng B. et al. Long-term antithrombotic management patterns in Asian patients with acute coronary syndrome: 2-year observations from the EPICOR Asia study / B. Zheng, Y. Huo, S. W.-L. Lee, J. P. S. Sawhney, H.-S. Kim, R. Krittayaphong, S. J. Pocock, V. T. Nhan, A. A. Garcia, C. T. Chin, J. Jiang, S. Jan, A. M. Vega, N. Hayashi, T. K. Ong // *Clinical Cardiology*. – 2020. – №. 9. – P. 999-1008.