

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ
ИМ. Н.В. СКЛИФΟΣОВСКОГО ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Мархулия Дина

**Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клиническо-
лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с
подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения пациентов**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор РАН

Попугаев Константин Александрович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У РЕАНИМАЦИОННОГО ПАЦИЕНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1. Этиология и патогенез.....	13
1.2. Антиагрегантная терапия	17
1.3. Традиционная схема и длительность антиагрегантной терапии	23
1.4. Управление антиагрегантной терапией.....	24
1.5. Генетическая резистентность к антиагрегантам.....	28
1.5.1. Генетическая резистентность к аспирину	29
1.5.2. Генетическая резистентность к клопидогрелу.....	30
1.5.3. Генетическая резистентность к тикагрелору	33
1.6. Осложнения ЧКВ, осложненное течение ОКСпST, исходы заболевания	35
1.7. Методы лабораторной диагностики.....	37
1.8. Аневризмы левого желудочка после острого инфаркта миокарда.....	44
1.9. Мониторинг пациентов в отделении интенсивной терапии.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	48
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования..	48
2.2. Характеристика методов исследования.....	51
2.3. Методы интенсивной терапии	56
2.4. Методы статистической обработки.....	58
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТАМ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИСХОДЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST.....	59
3.1. Клинические и лабораторные результаты исследования	59
3.2. Клинические наблюдения, иллюстрирующие группы пациентов.....	74
3.2.1. Клиническое наблюдение №1	75
3.2.2. Клиническое наблюдение №2	78

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST.....	81
4.1. Клинические и лабораторные результаты исследования	81
4.2. Клинические наблюдения, иллюстрирующие две группы пациентов	93
4.2.1. Клиническое наблюдение №3	93
4.2.2. Клиническое наблюдение №4	96
4.3. Алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ВЫВОДЫ	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST) занимает ведущие позиции по частоте встречаемости и среди причин смертности в структуре сердечно-сосудистой патологии [11]. Основными направлениями патогенетического лечения ОКСпST являются своевременная механическая реваскуляризация миокарда при помощи эндоваскулярного чрескожного вмешательства (ЧКВ) и антитромботическая терапия [146]. Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) аспирином и ингибитором $P2Y_{12}$ -рецепторов представляет собой стандарт в проведении антитромботической терапии при ОКСпST и ЧКВ [143].

По данным последних международных рекомендаций в качестве ДААТ при ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST предпочтительнее использовать комбинации аспирин и тикагрелор и «аспирин и прасугрел соответственно. Комбинация аспирин и клопидогрел остается ДААТ выбора при выполнении планового ЧКВ [40]. Однако в связи с рядом клинических, технических, логистических и других ограничений для назначения тикагрелора и прасугрела, наиболее распространённой схемой ДААТ в Российской Федерации остается комбинация аспирина с клопидогрелом [15].

В большинстве наблюдений при ОКСпST своевременно проведенное ЧКВ и ДААТ вне зависимости от используемого ингибитора $P2Y_{12}$ -рецепторов позволяет добиться благоприятного исхода и избежать развития различных осложнений. Однако в ряде ситуаций в послеоперационном периоде могут развиваться различные тромботические осложнения [120]. Одной из причин их развития является феномен генетической резистентности (ГР) к антиагрегантам (ГРА), обусловленный генетическим полиморфизмом (ГПМ) [87]. Распространенность ГР к аспирину колеблется от 5 % до 45 %, к клопидогрелу – от 20 % до 45 %, к тикагрелору – от 6 % до 12 %, к двум антиагрегантным препаратам – в пределах 6–8 % [6].

Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторную картину и исходы при ОКСпST изучено недостаточно. Лабораторная

оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза и влияния антиагрегантной терапии на функциональное состояние тромбоцитов является трудной и до сих пор нерешенной проблемой, в том числе и у пациентов с ОКСпСТ. Кроме этого, в настоящее время неизвестно, может ли динамика каких-либо гемостазиологических показателей отражать наличие или отсутствие факторов ГРА у пациента с ОКСпСТ. В связи с высокой актуальностью проблемы состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСпСТ, оценки фармакологического ответа на использование антиагрегантов в остром периоде заболевания, а также в связи с высокой клинической значимостью лабораторной оценки влияния факторов ГРА на функции тромбоцитов в изучаемой популяции пациентов было запланировано и проведено представленное исследование.

Степень разработанности темы диссертационного исследования

Несмотря на стандартное использование двойной антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпСТ в периоперационном периоде ЧКВ, тромботические осложнения со стороны коронарного русла развиваются в 10–25 % наблюдений, продолжая оставаться актуальной проблемой кардиологии, анестезиологии-реаниматологии и клинической фармакологии [120]. Наличие у пациента ГРА является одной из возможных причин отсутствия восстановления адекватного коронарного кровотока после ЧКВ, развития тромбоза стента или коронарного тромбоза *de novo* [31]. Однако, несмотря на очевидную актуальность проблем тромботических осложнений коронарного русла и потенциально важного патофизиологического влияния ГРА на исходы заболевания у пациентов с ОКСпСТ, в настоящее время отсутствуют четкие рекомендации относительно проведения лабораторного контроля состояния тромбоцитарного звена гемостаза и оценки эффективности проводимой антитромботической терапии в этой популяции пациентов. Таким образом, тема представленного исследования является малоизученной, а само исследование – актуальным.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов в критическом состоянии с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на основе персонализированного подхода к антиагрегантной терапии и модификации программы для прогнозирования течения и исхода.

Задачи исследования

1. Оценить распространённость генетических факторов резистентности к двойной антиагрегантной терапии (клопидогрел + аспирин, тикагрелор + аспирин).
2. Оценить распространённость генетических факторов резистентности и их значимые сочетания с ферментами метаболизма, участвующими в биоактивации клопидогрела и тикагрелора, у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, получающих двойную антиагрегантную терапию.
3. Расшифровать диагностическую роль параметров различных видов исследования гемостаза (коагулограмма, агрегометрия и ротационная тромбоэластометрия) в динамике у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.
4. Изучить взаимосвязь факторов генетической резистентности и их значимых сочетаний через скорость ферментов метаболизма, участвующих в биоактивации клопидогрела и тикагрелора, и характера кровотока в коронарных артериях после стентирования.
5. Определить генетические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода, разработать алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

Научная новизна исследования

В рамках данного исследования была проведена комплексная оценка генетических факторов, влияющих на резистентность к двойной антиагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. Проведено комплексное исследование частоты встречаемости генетических мутаций,

ассоциированных с резистентностью к клопидогрелу и тикагрелору, в популяции пациентов с острым коронарным синдромом.

Оценено взаимодействие генетических факторов с ферментами метаболизма, что выявило значимые сочетания, влияющие на биоактивацию данных препаратов. Исследованы динамические изменения параметров гемостаза с помощью коагулограммы, агрегометрии и ротационной тромбоэластометрии, что позволило определить наиболее чувствительные показатели для мониторинга состояния пациентов.

Установлена связь между генетической резистентностью и изменениями кровотока в коронарных артериях после стентирования, что подчеркивает необходимость индивидуализации лечебных подходов.

Разработан алгоритм проведения антиагрегантной терапии, интегрирующий генетические и лабораторные предикторы, для прогнозирования неблагоприятных исходов, что открывает новые возможности для персонализированной медицины и улучшения прогноза пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическую значимость исследования определяют результаты исследования, демонстрирующие достоверную взаимосвязь между наличием у пациента с ОКСпСТ факторов ГРА и развитием неблагоприятного исхода заболевания, в частности – с формированием аневризмы левого желудочка.

Проведенное исследование выявило, что единственным гемостазиологическим параметром, который достоверно отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза, влияние на него антиагрегантных препаратов и факторов ГРА, является показатель ротационной тромбоэластометрии – СТ-EXTEM.

На основании полученных данных был создан алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпСТ, основанная на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследования факторов генетической резистентности к антиагрегантам. Это определило практическую значимость представленного исследования.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов в области реаниматологии, фармакологии, кардиологии, гематологии. При проведении исследования и изложении материала были применены общенаучные подходы. При изучении способов диагностики ОКСпST у реанимационных пациентов применялись системно-структурные, описательные, фармакогенетические, статистические методы. Применение указанных методов, а также анализ клинического и статистического материала обеспечили объективность полученных результатов и выводов.

Положения, выносимые на защиту

1. На момент изучения генетических факторов резистентности двойной антиагрегантной терапии, была выявлена высокая распространенность комбинации аллелей, отвечающих за медленный метаболизм препарата (клопидогрела, тикагрелора), однако исходы и клинические показатели на фоне приема тикагрелора были лучше.

2. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на антиагрегантную терапию у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения невозможно адекватно оценить ни при помощи метода агрегометрии, ни при помощи большинства параметров РОТЭМ.

3. Гемостазиологическим параметром, который достоверно отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза, влияние на него антиагрегантных препаратов и факторов генетической резистентности к антиагрегантам, является показатель ротационной тромбоэластометрии – СТ-EXTEM.

4. При сравнении пациентов с наличием и отсутствием факторов, отвечающих за медленный метаболизм препаратов, была выявлена корреляция в виде снижения коронарного кровотока до TIMI II, неполного восстановления перфузии у пациентов с наличием генетической резистентности.

5. Созданный алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, основанный на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследования факторов генетической

резистентности к антиагрегантам, может улучшить исходы в изучаемой популяции пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленное исследование соответствует паспортам двух научных специальностей: 3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 7. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 9. Изучение взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии; п. 10. Проведение фармакогенетических исследований; п. 16. Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 17. Изучение влияния лекарственных средств на качество жизни пациентов и здоровых добровольцев; п. 20. Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности) и 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология, п. 4. Механизмы развития, эпидемиология, диагностика и лечение синдромов критических состояний; п. 5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний; п. 15. Организационно-методические вопросы оказания медицинской помощи по профилю анестезиологии и реаниматологии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования,

применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании проблемно-плановой комиссии № 7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 04.12.2024г. (Протокол № 6/2024 от 04.12.2024 г.).

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, протокол № 12-20 от 29.07.2020 г. В окончательной редакции после корректировки темы протокол № 9-23 от 14.11.2023г. Тема диссертации утверждена на совместном заседании проблемно-плановой комиссии №7 «Анестезиология и реаниматология» ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 24.11.2022г. протокол №18, в окончательной редакции после корректировки темы от 20.12.2023г. протокол № 19.

Публикации и участие в научных конференциях

По результатам исследования автором опубликовано 2 научных работы в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. в т.ч. 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

Результаты исследования доложены диссертантом лично в виде 2 устных докладов: на V съезде врачей неотложной медицины, приуроченном к 10-летию создания МОО НПО ВНМ и научно-практического журнала имени Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь» Вызовы современности и неотложная медицина, Москва, 15–16 октября 2021 г., на VI съезде врачей неотложной медицины, приуроченный к 100-летию НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва, 19-20 октября 2023 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в образовательном процессе кафедры клинической фармакологии и терапии

имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России с 27.12.2023 г. (Акт внедрения в учебный процесс от 08.01.2024 г.), кафедры терапии и кафедры анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Акт внедрения в учебный процесс от 12.11.2024 г.). Полученные в ходе исследования результаты применяются в деятельности отделения неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (Акт внедрения в практику от 08.01.2024 г.)

Личный вклад соискателя

Соискатель разработал дизайн исследования, определил критерии включения в исследование, самостоятельно осуществил набор клинического материала. Автор выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикациям в научных изданиях. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации. Автором лично подготовлен текст диссертации, статьи, опубликованные по теме работы, доклады и выступления с результатами исследования на конференциях и конгрессах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 127 страницах печатного текста, включает в себя введение, обзор литературы, 4 главы с изложением материалов и результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 30 рисунками, 4 клиническими примерами, 20 таблицами. В библиографический указатель включено 147 источников, из них 29 отечественных и 118 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У РЕАНИМАЦИОННОГО ПАЦИЕНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В Европе и в странах Северной Америки в последние десятилетия отмечается снижение смертности от ИБС. В тоже время, различные формы ИБС по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, со значительным разбросом показателей в разных странах мира. Болезни системы кровообращения являются ведущей причиной смертей у взрослого населения в РФ (46,3 % от общего числа смертельных исходов). В структуре смертности от БСК на долю ИБС в 2018 году пришлось более половины (52,6 %). В этом же году ИМ как причина смерти зафиксирован у 54 427 человек (6,5 % в структуре смертности при БСК). По данным Центрального Научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения, в 2016 году в РФ зафиксировано 187 240 случаев острого ИМ (включая повторный), из них во время госпитализации умерло 33 185 пациентов, т.е. 17,7 %. Этот же показатель в 2015 году составил 18,6 % [15]. Представленные в этом документе данные позволяют говорить о том, что на ИМ приходится около 90 % всех острых форм ИБС (87,7 % и 90,3 % в 2015 и в 2016 годах соответственно), остальное приходится на другие формы ИБС. Данный документ не содержит информации о соотношении ОКСпST и ОКСбпST, но клиническая практика указывает на то, что большая часть смертельных исходов в период госпитализации происходит у пациентов с ОКСпST. Российские и мировые данные свидетельствуют, что мужчины заболевают первым ИМ в среднем в возрасте 55–65 лет, а женщины – в возрасте 65–72 года.

Таким образом, несмотря на достигнутый в последние десятилетия очевидный прогресс в результатах лечения пациентов с ИБС, проблема остается актуальной за счет большой частоты распространенности этой патологии, а также сохраняющихся высоких показателей летальности, особенно в группе пациентов с ОКСпST.

1.1. Этиология и патогенез

Острый коронарный синдром возникает в результате острой окклюзии коронарной артерии. В зависимости от степени и локализации окклюзии развивается ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) или ОКСпST [71]. ОКСбпST включает в себя нестабильную стенокардию и мелкоочаговый инфаркт миокарда (ИМ).

ОКСпST – крупноочаговый трансмуральный инфаркт миокарда, проявляющийся типичным и устойчивым болевым синдромом за грудиной с иррадиацией в левую руку, лопатку или подбородок, подъемом сегмента ST как минимум в двух смежных отведениях ЭКГ или остро возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) [90]. ОКСпST обусловлен полной острой окклюзией крупной коронарной артерии. В результате такой ишемии происходит некроз миокарда с повышением уровня кардиоспецифических биохимических маркеров в плазме крови. Наличие такого некроза сопряжено с высоким риском смерти от фатальных нарушений ритма и проводимости, разрыва миокарда и острой сердечной недостаточности [135].

Результаты проведенных в течение последних двух десятилетий экспериментальных и клинических исследований существенно улучшили понимание патогенеза ОКС. Исследования Фалька, Дэвиса и Томаса подчеркнули, что разрыв бляшки и трещины в атеросклеротической коронарной артерии играют важную роль в развитии ОКС. Патогенез ИБС заключается в сложном взаимодействии между эндотелием, воспалительными клетками (Т- и В-лимфоциты, моноциты, макрофаги) и тромбогенностью крови [63]. Ключевым анатомическим субстратом ОКС является коронарный тромбоз после разрыва или эрозии воспаленной атеросклеротической бляшки с последующей частичной или полной окклюзией артерии и ишемией соответствующей области миокарда. Вместе с коронарным тромбозом важную роль в патогенезе ОКС играет феномен дистальной эмболизации, а также другие, более редкие патофизиологические состояния и анатомические особенности – коронарный спазм, расслоение и аневризма коронарной артерии [47, 85].

Пусковым моментом в развитии атеросклероза является инфильтрация интимы и субэндотелия липидами и липопротеинами. По мере накопления липидов в сердцевине бляшки происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и, при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка), разрывается [97]. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегацией тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда.

Тромбоциты играют ключевую роль в формировании тромба в просвете коронарной артерии [61]. Образование тромба состоит из трех основных этапов: адгезия тромбоцитов, их активация и агрегация. Адгезия тромбоцитов к субэндотелию происходит за счет взаимодействия рецепторного комплекса гликопротеина (ГП) Ib/V/IX, расположенного на поверхности тромбоцитов, и фактора Виллебранда (ФВ), а также между коллагеном, накопленным в месте повреждения сосуда, и рецепторами коллагена тромбоцитов [113]. После адгезии многочисленные медиаторы и биологически активные вещества (тромбоксан A₂ (ТХА₂)), серотонин, адреналин и тромбин) активируют тромбоциты и приводят к изменению их формы, экспрессии провоспалительных молекул (растворимого лиганда CD40 и P-селектина) и прокоагулянтной активности тромбоцитов [136]. Последний этап в тромбообразовании – это активация рецептора ГП (ГП) IIb/IIIa тромбоцитов. Активированные рецепторы ГП (ГП) IIb/IIIa связываются с растворимыми адгезивными субстратами, включая фибриноген и ФВ, что приводит к агрегации тромбоцитов и образованию тромба [131].

Сосудистое повреждение обнажает субэндотелиальный тканевый фактор, активирует каскад свертывания крови, приводящий к образованию тромбина, который является одним из наиболее мощных активаторов тромбоцитов [54]. Во время тромбообразования тромбин превращает фибриноген в фибрин, что дополнительно активирует тромбоциты [91]. Следовательно, в атерогенез вовлекается сложный комплекс взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами

крови (прежде всего тромбоцитами), растворенными в крови биологически активными веществами и локальным нарушением кровотока (триада Р. Вирхова) [7].

Более редкими причинами развития ОКС являются:

- эмболия коронарной артерии;
- коронарный спазм;
- расслоение коронарной артерии;
- аневризма коронарной артерии.

Среди причин ИМ, не ассоциированных с коронарным атеросклерозом, эмболии коронарных артерий (ЭКА) занимают важное место [48]. Так, в исследовании К. R. Prizel и соавт. частота выявления признаков ЭКА у больных с ИМ, по данным аутопсии, составила 13 % (55 из 419 пациентов), при этом только у 16 % (9 из 55) пациентов с ЭКА имелись признаки коронарного атеросклероза. Диагноз ОИМ эмболической природы зачастую ставится ретроспективно. В литературе описано множество причин ЭКА, среди которых: фибрилляция предсердий (ФП), кардиомиопатии, инфекционный эндокардит, атеросклероз аорты, стеноз аортального или митрального клапанов, опухоли сердца, парадоксальная эмболия тромбами или фрагментами опухолей, осложнение хирургических вмешательств и катетеризации сердца [109].

Коронарный спазм – недооцененная причина болевого синдрома в грудной клетке. Транзиторная вазоконстрикция коронарных артерий играет важную роль в патогенезе стабильной стенокардии и острых коронарных синдромов. Патофизиология коронарного спазма наряду с другими механизмами включает симпатовагусный дисбаланс, дисфункцию эндотелия и гиперконтрактильность сосудистых гладкомышечных клеток, генетическую предрасположенность. Спектр клинических проявлений коронарного спазма широк – от рецидивирующей стенокардии до фатальных аритмий [5]. Несмотря на развитие неинвазивных визуализирующих технологий, интракоронарное провокационное тестирование с использованием ацетилхолина или эргоновина в мировой практике продолжает оставаться золотым стандартом диагностики коронарного вазоспазма.

Спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА) – довольно редкая причина острого коронарного синдрома, не ассоциированная с атеросклеротической бляшкой. В настоящее время, благодаря тщательному наблюдению и раннему проведению инвазивной ангиографии у пациентов с жалобами на острую боль в груди, случаи СДКА регистрируются все чаще. СДКА чаще всего встречается у женщин < 60 лет (≥ 90 % случаев) в сравнении с мужчинами (10–12 %). СДКА – это спонтанный надрыв стенки коронарных артерий (КА), не связанный с атеросклерозом, травмой или ятрогенным воздействием, и приводящий к образованию ложного просвета с проникновением крови между ее оболочками (*tunica intima*, *tunica media* и *tunica externa*) с формированием интрамуральной гематомы (ИМГ), что приводит к обструкции (тромбозу) КА с последующим развитием инфаркта миокарда (ИМ) и/или ВСС [49].

На сегодняшний день выделяют два основных механизма развития СДКА: 1) разрыв интимы КА с формированием ИМГ и обструкции истинного русла; 2) спонтанный разрыв *vasa vasorum*, с последующим развитием ИМГ (данный механизм изучен недостаточно и требует дальнейших исследований) [22].

Аневризматический тип поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца встречается примерно в 1,5 % случаев. Гигантские аневризмы коронарных артерий – еще более редкие диагностические находки. Чаще диагноз устанавливают при развитии инфаркта миокарда (ИМ) или на аутопсии в случаях внезапной смерти людей молодого возраста. Аневризма коронарной артерии – локальная дилатация сосуда в 1,5–2 раза от исходного диаметра. Более 40 % локализаций приходится на правую коронарную артерию, за ней идут передняя межжелудочковая и огибающая артерии. Аневризма левой коронарной артерии – крайне редкая находка, встречающаяся примерно у 0,1 % пациентов [23]. Считается, что более чем в 50 % случаев аневризмы коронарных артерий развиваются на фоне атеросклероза, в 20–30 % случаев имеют наследственное происхождение, а в 10–20 % случаев описаны вместе с воспалительными заболеваниями [2].

Сердце относят к органам, наиболее чувствительным к ишемии. При отсутствии эффективного коллатерального кровообращения, в случае тотальной

окклюзии крупной коронарной артерии уже через 30 мин начинается гибель кардиомиоцитов [69]. При ОКСпСТ в большинстве случаев происходит необратимое повреждение обширного участка миокарда, в результате чего нарушается, прежде всего, сократительная функция ЛЖ, изменяются его форма, размер, толщина миокарда [41]. В зоне ИМ отмечают истончение ткани, расширение полости ЛЖ вплоть до развития аневризмы сердца (обширного некротического участка сердца в зоне инфаркта). Подобная динамика некроза миокарда обуславливает крайнюю важность раннего начала лечения ИМ.

Реваскуляризация миокарда является краеугольным направлением в лечении пациентов с ОКС, что особенно актуально для пациентов с ОКСпСТ, у которых восстановление коронарного кровотока должно быть выполнено как можно быстрее. Для снижения риска смерти первичное ЧКВ является предпочтительной реперфузионной стратегией в первые 12 часов от начала развития ОКСпСТ. В настоящее время методом выбора реваскуляризации миокарда при ОКСпСТ является ЧКВ с выполнением стентирования инфаркт-связанной коронарной артерии [30]. Тромболитическую терапию в настоящее время не используют для реваскуляризации миокарда при ОКС [147]. У части больных с ОКСпСТ может происходить спонтанная реперфузия инфаркт-связанной артерии. По разным данным частота спонтанной реперфузии при ОКС, колеблется в пределах от 4 % до 27 % [24].

1.2. Антиагрегантная терапия

В лечении пациентов с ОКС в целом и с ОКСпСТ, в частности, существуют два краеугольных направления. Первое из них – реваскуляризация миокарда – было описано выше. Вторым важнейшим направлением лечения пациентов с ОКСпСТ является проведение антиагрегантной терапии [115]. Принципиальная важность антиагрегантной терапии при развитии ОКСпСТ обусловлена тем, что коронарный тромбоз всегда опосредован через патологическую активацию тромбоцитов [20, 131]. Патогенетические особенности участия тромбоцитов в формировании

тромбоза коронарной артерии и, соответственно, ОКСпСТ были подробно освещены выше.

Активное участие тромбоцитов в патогенезе ОКСпСТ и многогранность их функциональной активности обуславливает целесообразность прецизионного управления тромбоцитарным гемостазом у пациентов с ОКС. Имеющиеся на сегодняшний день антиагрегантные препараты различаются механизмом действия и точкой приложения на те или иные рецепторы тромбоцитов. К этим препаратам относятся:

- ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – аспирин;
- антагонисты рецептора АДФ *P2Y12* – тиклопидин, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор и кангрелор;
- ингибиторы рецептора ГП (GP) IIb/IIIa – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан;
- ингибитор активируемых протеазой рецепторов (PAR-1) тромбина – ворапаксар [3, 57].

Применение аспирина на протяжении многих лет является золотым стандартом лечения и профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [139]. Аспирин проявляет свой антиагрегатный эффект, необратимо ингибируя фермент ЦОГ-1 с помощью ацетилирования. Это блокирует выработку тромбоксана A₂ (ТХА₂), агониста тромбоцитов, тем самым снижая вероятность образования тромба. Препарат быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [67].

Пациентам, перенесшим ИМ, с целью профилактики тромбоза стента рекомендована двойная антиагрегантная терапия в течение года с последующим пожизненным приемом аспирина, в то время как пациентам со стенокардией (стабильной или нестабильной) назначают монотерапию аспирином [59]. Рандомизированные клинические испытания показали, что аспирин является эффективным антитромботическим средством в дозе от 50 до 100 мг/сут. [33]. Клинических испытаний, свидетельствующих об эффективности назначения высоких доз аспирина для снижения риска сердечно-сосудистых событий, нет. Продолжается активное изучение вопроса о минимизации дозы препарата.

При ОКС стандартной является двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) аспирином и ингибиторами *P2Y12* рецепторов – клопидогрелом, прасугрелом или тикагрелором [119]. Первым препаратом этого класса был тиклопидин, тиенопиридин, но его применение было в значительной степени прекращено из-за частых и тяжелых побочных эффектов, включая: жизнеугрожающие кровотечения, нейтропению и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру [38].

Клопидогрел и прасугрел являются препаратами тиенопиридинового ряда, тикагрелор – препаратом триазолопиридинового ряда [134]. Клопидогрел представляет собой тиенопиридин второго поколения, который необратимо связывается с пуриnergическим рецептором *P2Y12* тромбоцитов, ингибируя их активацию и агрегацию. Он безопаснее по сравнению с тиклопидином, а также обеспечивает более быстрое начало действия, через 2 часа после введения нагрузочной дозы. Клопидогрел является пролекарством, которое требует метаболического превращения для проявления своих антитромбоцитарных эффектов [127]. Примерно 85 % клопидогрела гидролизуется карбоксилазой до неактивного метаболита в кишечнике, оставшиеся приблизительно 15 % быстро метаболизируются изоферментами цитохрома P450 (CYP) печени [46]. Рандомизированные контролируемые испытания показали, что для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний клопидогрел в монотерапии эффективнее аспирина. А в комбинации с аспирином клопидогрел достоверно снижает смертность у пациентов с ИМ и улучшает исходы у перенесших ЧКВ пациентов (фармакокинетические параметры указаны в таблице 1) [32].

Несмотря на то, что клопидогрел является наиболее широко используемым антиагрегантным препаратом, исследования показали, что у 5–44 % пациентов формируется резистентность к его применению, что привело к необходимости разработки новых антагонистов *P2Y12* [141]. Тикагрелор представляет собой циклопентилтриазолопиримидин, который напрямую и обратимо ингибирует рецептор тромбоцитов *P2Y12*. Тикагрелор не является пролекарством и не требует метаболической активации [55].

Таблица 1 – Антиагрегантная терапия у пациентов с острым коронарным синдромом

Препараты	Способ применения, режим дозирования	Фармако-кинетика	Пути введения препарата	Лекарственное взаимодействие	Особые указания
Ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ)					
Аспирин	Нд – 150–300 мг перорально или 75–250 мг внутривенно, Пд – 75–100 мг/сут	$T_{1/2}$ 3,5–4,5 ч	Перорально, сублингвально или в/в	С ингибиторами $P2Y_{12}$ (prasugrel, ticagrelor или clopidogrel)	
Антагонисты рецептора аденозиндифосфата $P2Y_{12}$					
Клопидогрел	Нд – 600 мг перорально, Пд – 75 мг/сут.	$T_{1/2}$ 8 ч	Перорально		Кангрелор на момент написания работы не зарегистрирован для клинического применения в Российской Федерации
Прасугрел	Нд – 60 мг перорально, Пд – 10 мг/сут.	$T_{1/2}$ 7,4 ч	Перорально		
Тикагрелор	Нд – 180 мг перорально, Пд – 90 мг 2 раза/сут	$T_{1/2}$ 7 и 8,5 ч	Перорально		
Ингибиторы рецептора ГП (GP) $Pb/IIIa$					
Абциксимаб	болюс 0,25 мг/кг, далее 0,125 мкг/кг/мин (макс 10 мкг/ мин)	$T_{1/2}$ в начальной фазе – 10 мин, в терминальной фазе – 30 мин.	Внутривенно		
Эптифибатид	болюс 180 мкг/кг, далее 2,0 кг/кг/мин до 18 ч	$T_{1/2}$ из плазмы – 2,5 ч	Внутривенно		
Тирофибан	болюс 25 мкг/кг, далее 0,15 мкг/кг/мин	$T_{1/2}$ 2 ч	Внутривенно		
Ингибитор активируемых протеазой рецепторов ($PAR-1$) тромбина					
Ворапаксар	Нд – 10, 20 и 40 мг, Пд – 0,5, 1,0 и 2,5 мг/сут	$T_{1/2}$ 173–269 ч	Перорально		В связи с высоким риском кровотечений III фаза исследования – TRACER, было досрочно прекращено

Примечание: Нд – нагрузочная доза, Пд – поддерживающая доза, $T_{1/2}$ – период полувыведения

Эффективность и безопасность тикагрелора у пациентов с ОКС оценивалась в исследовании PLATO. В исследование были включены пациенты с ОКС, которым проводилось как инвазивное, так и консервативное лечение. По сравнению с клопидогрелом тикагрелор достоверно снижал уровень общей смертности и вероятность развития ОИМ на 16 %. Лечение тикагрелором также значительно снижает частоту тромбоза стента [132].

Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с кровотечением, такие как высокая частота возникновения одышки (15–22 % пациентов) и желудочковых нарушений сердечного ритма, а также повышенный уровень креатинина и мочевой кислоты, являются факторами, ограничивающими его прием. Важно отметить, что никакого влияния на объективные параметры функции легких тикагрелор не оказывал: спирометрия, жизненная емкость легких, диффузионная способность и пульсоксиметрия. Тикагрелор не следует применять пациентам с высокой степенью атриовентрикулярной блокады или синдромом слабости синусового узла [94]. Коррекция дозы не требуется в зависимости от возраста или массы тела. Европейской ассоциацией кардиологов рекомендовано продолжать прием тикагрелора (60 мг 2 раза в сутки), пациентам с высоким риском развития ИМ, после годичного приема ДААТ с тикагрелором в 90 мг 2 раза в сутки с целью предотвращения риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда или инсульта [11, 16].

Прасугрел является тиенопиридином третьего поколения. Это пролекарство, которое после всасывания в кишечнике требует одностадийного окисления изоферментами цитохрома P450 для выработки его активного метаболита [144]. У прасугрела более быстрый, сильный (усиленное ингибирование тромбоцитов) и предсказуемый (более низкая межиндивидуальная вариабельность в эффектах) антитромбоцитарный эффект по сравнению с клопидогрелом [106]. Применение прасугрела показано больным с ЧКВ [121]. Прасугрел противопоказан пациентам с перенесенным инсультом и/или транзиторной ишемической атакой, тяжелой почечной недостаточностью (класс C), с высоким риском развития кровотечения, а также не

рекомендуется прием препарата больным с массой тела менее 60 кг и в возрасте 75 лет и старше [64].

Кангрелор – это мощный парентеральный ингибитор рецептора *P2Y₁₂*, одобренный в 2015 году для уменьшения ишемических событий у пациентов, перенесших ЧКВ и не получавших предварительное лечение ингибитором *P2Y₁₂* [39]. Болюсное введение кангрелора в течение двух минут развивает мощный антитромбоцитарный эффект и характеризуется линейным дозозависимым профилем, который приводит к стабильным фармакодинамическим эффектам. В настоящее время кангрелор был одобрен регулирующими органами США и Европы для использования у пациентов, перенесших ЧКВ, хотя национальным институтом здравоохранения и передового опыта (NICE) он еще не рекомендован для клинического использования. PAR представляют собой семейство рецепторов, связанных с G-белком рецептора трансмембранного домена 7 [74].

Описано четыре типа PAR. PAR-1 и PAR-4 экспрессируются на тромбоцитах человека, PAR-1 играет главную роль в активации тромбоцитов при низких концентрациях тромбина, тогда как активация PAR-4 происходит только при высоких концентрациях тромбина [73]. Из антагонистов PAR-1 только ворапаксар завершил III фазу клинических исследований и в настоящее время доступен для клинического использования. Однако, в исследовании TRACER ворапаксар не снизил риск сердечно-сосудистых событий, но значительно усилил риск развития массивного кровотечения [95].

Комплексный гликопротеин тромбоцитов GPIIb/IIIa представляет собой еще один путь активации тромбоцитов [111]. Этот гликопротеин опосредует адгезию тромбоцитов через связывание с фибриногеном, тем самым образуя мосты между тромбоцитами. Впоследствии развивается гемостатическая тромбоцитарная пробка, которая увеличивается в размере по мере дальнейшей активации тромбоцитов. Ингибиторы рецепторов GPIIb/IIIa блокируют этот путь и, таким образом, снижают тромбообразование [37].

Из препаратов этого класса в клинической практике используют абциксимаб (фрагмент моноклонального антитела), тирофибан (небольшая непептидная

молекула) и эптифибатид (циклический гептапептид, полученный из яда гремучей змеи) [51]. Применение блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов целесообразно при распространенном тромбозе, наличии замедленного кровотока или при его отсутствии. Однако эффективность ингибиторов IIb/IIIa рецепторов не была доказана в рандомизированных клинических исследованиях [1].

1.3. Традиционная схема и длительность антиагрегантной терапии

ДААТ аспирином и антагонистом рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов является методом выбора для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС и у пациентов, подвергающимся ЧКВ. ДААТ снижает риск ишемических событий, таких как повторный инфаркт миокарда и тромбоз стента у пациентов после выполнения ЧКВ [119]. Текущие международные руководства рекомендуют использовать прасугрел или тикагрелор в комбинации с аспирином в качестве терапии первой линии у пациентов с ОКС. В большинстве наблюдений тикагрелор предпочтительнее клопидогрела, а прасугрел предпочтительнее клопидогрела у пациентов, перенесших ЧКВ [15]. Однако клопидогрел рекомендуется пациентам с высоким риском развития геморрагических осложнений [60]. Кроме этого, несмотря на имеющиеся рекомендации относительно предпочтительного использования прасугрела и тикагрелора в структуре ДААТ, клопидогрел остается наиболее часто используемым антагонистом рецептора $P2Y_{12}$ ввиду различных медицинских и парамедицинских причин [96].

Рекомендуемая продолжительность ДААТ у пациентов с ОКС в соответствии с большинством международных рекомендаций обычно составляет 12 месяцев. Этот период времени был выбран, главным образом, на основании результатов исследования CURE [56]. Тем не менее, оптимальная продолжительность ДААТ остается дискуссионной [117]. В связи с этим продолжается проведение исследований.

Длительное использование ДААТ эффективно предотвращает тромботические и ишемические события, однако, увеличивает риск развития

кровотечений [99]. Менее длительная ДААТ способствует значительному снижению риска кровотечения, однако смертность за счет реализации различных ишемических событий может повышаться [77]. Понимание того, какая стратегия принесит наибольшую клиническую пользу, может играть роль в выборе продолжительности лечения у каждого конкретного пациента. Следовательно, индивидуализация лечения может помочь в выборе оптимальной стратегии.

В этой связи были разработаны специальные шкалы для расчета индивидуального риска при принятии решений относительно продолжительности ДААТ. Шкала PRECISE-DAPT присваивает баллы на основе возраста пациентов, клиренса креатинина, гемоглобина, количества лейкоцитов и предшествующего спонтанного кровотечения в анамнезе [8]. Пациенты, стратифицированные на основе PRECISE-DAPT и имеющие высокий балл (балл ≥ 25), имели значительное увеличение частоты кровотечений после более длительного курса ДААТ без какого-либо снижения частоты ишемических событий [29]. Низкая оценка менее 25 баллов позволяет безопасно увеличить продолжительность ДААТ, что ассоциировано со значительным снижением частоты тромботических и ишемических событий. С помощью шкалы DAPT можно принять решение о необходимости прекращения лечения через 12 месяцев или о его продлении до 30 месяцев после ЧКВ [53].

1.4. Управление антиагрегантной терапией

В последние годы активно обсуждаются подходы к управлению рисками ишемических и геморрагических событий у пациентов с перенесенными эпизодами ОКС. Один из таких подходов состоит в назначении ДААТ сроком на 1 год с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов после перенесенного ИМ или нестабильной стенокардии, независимо от факта проведения и способа реваскуляризации. Изменение длительности использования ДААТ допускается только при выявлении у пациента высокого риска развития кровотечения

(BARC более 3 баллов, CRUSADE более 40 баллов, REACH более 9 баллов) (таблицы 2, 3) [110].

Таблица 2 – Шкала CRUSADE

Показатель	Интервал значений	Баллы
Исходный гематокрит %	< 31	9
	31–33,9	7
	34–36,9	3
	37–39,9	2
Клиренс креатинина	≥ 40	0
	≤ 15	39
	> 15–30	35
	> 30–60	28
	> 60–90	17
	> 90–120	7
	> 120	0
ЧСС (уд / мин)	≤ 70	0
	71–80	1
	81–90	3
	91–100	6
	101–110	8
	111–120	10
	≥ 121	11
Пол	Мужской	0
	Женский	8
Признаки ХСН	Нет	0
	Да	7

Таблица 3 – Шкала REACH

Фактор риска	Показатель (баллы)			
	45-54	54-64	65-74	75+
Возраст (лет)	0	2	4	6
Периферический атеросклероз	Нет 0	Есть 1		
Сердечная недостаточность	Нет 0	Есть 2		
Диабет	Нет 0	Есть 1		
Гиперхолестеринемия	Нет 0	Есть 1		
Артериальная гипертония	Нет 0	Есть 2		
Курение	Никогда 0	Курил раньше 1	Продолжает 2	

Прием антиагрегантов	Нет 0	Аспирин 1	Другие 2	Прием комбинации 4
Оральные антикоагулянты	Нет 0	Да 4		

При определенных клинических сценариях продолжительность ДААТ может быть сокращена (менее 12 месяцев) или расширена (более 12 месяцев), или модифицирована (замена антиагрегантов в структуре ДААТ). Эти решения зависят от индивидуальной клинической оценки, определяемой риском развития у пациента ишемического события или кровотечения, возникновения нежелательных явлений или декомпенсации сопутствующих заболеваний [8]. Развитие так называемых малых кровотечений – кровотечение из носа или из десен – не является показанием к прекращению ДААТ [58].

У пациентов с ОКСбпST и имплантацией стента, которые имеют высокий риск кровотечения (например, соответствие критериям PRECISE-DAPT ≥ 25 или ARC-HBR), следует рассмотреть возможность прекращения терапии ингибиторами рецепторов *P2Y12* через 3–6 месяцев [36]. При очень высоком риске кровотечения по шкале BARC (BARC 3–5), недавнем эпизоде кровотечения (один месяц) или при наличии запланированной или неотложной операции в ближайшем будущем следует рассмотреть возможность приема аспирина и клопидогрела в течение 1 месяца [79]. Клинические последствия ранней отмены ДААТ у больных, перенесших ОКС, очевидны и ассоциируются с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, обусловленных развитием ишемических событий. В свою очередь значение перехода с более мощных ингибиторов *P2Y12* рецепторов тромбоцитов тикагрелора и прасугрела на клопидогрел и наоборот стало предметом активного обсуждения только в последние годы [83].

Современные клинические рекомендации содержат информацию о важности сохранения ДААТ в течение года, в связи с чем вопрос индивидуального подбора, корректировки и переключения между ингибиторами *P2Y12* стал активно обсуждаться в обновленных рекомендациях 2017 и 2020 годов [136]. Прасугрел и тикагрелор характеризуются более выраженной антиагрегантной активностью по сравнению с клопидогрелом. Таким образом, замена одного перорального ингибитора *P2Y12* другим может привести к переходу от менее агрессивного

антиагрегантного режима к более агрессивному (эскалация антиагрегантной терапии) или наоборот (деэскалация антиагрегантной терапии). Замена одного антиагреганта другим осуществляют после приема нагрузочной дозы нового антиагреганта [68].

Причины смены схемы антиагрегантной терапии могут быть самыми разными: развитие массивных кровотечений, побочные эффекты тикагрелора (одышка), показание к добавлению антикоагулянта (фибрилляция предсердий, тромбоз полости левого желудочка), анемия, стоимость и доступность препаратов, повторный ИМ в стационаре, молодой возраст, ожирение II–III ст., сопутствующая патология (сахарный диабет) [78].

Эскалация антиагрегантной терапии с переходом с клопидогрела на прасугрел была изучена в исследовании SWAP [118]. Переход от клопидогрела к прасугрелу снижал реактивность тромбоцитов по данным агрегометрии в течение 2 часов после приема нагрузочной дозы прасугрела в 60 мг с дальнейшей поддерживающей терапией 10 мг в течение недели. Эскалация от клопидогрела до прасугрела или тикагрелора в ранней, особенно в острой фазе лечения, должна происходить с использованием нагрузочной дозы 60 мг прасугрела или 180 мг тикагрелора, соответственно [72]. Введение нагрузочной дозы может происходить независимо от времени приема последней дозы клопидогрела. После этого следует применять стандартные схемы лечения: прасугрел 10 мг один раз в день или тикагрелор 90 мг 2 раза в день. Проведенные исследования, изучавшие переход с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор неизменно демонстрируют усиление ингибирования тромбоцитов при такой эскалации независимо от клинической ситуации, а также снижение реактивности тромбоцитов. Опасения по поводу повышенного риска кровотечения при приеме прасугрела и тикагрелора остаются наиболее важными причинами эскалации антиагрегантной терапии. Побочные эффекты, не связанные с кровотечением, такие как одышка, также представляют собой потенциальную причину прерывания терапии тикагрелором.

Деэскалация антиагрегантной терапии заменой прасугрела или тикагрелора клопидогрел проводится, как правило, в связи с трудностями в удержании

некоторых пациентов на ДААТ с использованием новых антиагрегантных препаратов. В исследовании TROPICAL-ACS изучалась эффективность управляемого снижения интенсивности терапии – одна неделя приема прасугрела с последующей сменой терапии на клопидогрел в течение одной недели [107]. Несмотря на раннюю дезэскалацию, у больных не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, развития инфаркта миокарда или инсульта. Частота кровотечений была не выше по сравнению с группой с продолжительным приемом прасугрела. Таким образом, был сделан вывод о возможности получения максимальной пользы при минимально агрессивной ДААТ.

В исследовании PRAGUE-18 оценивали риск развития осложнений и кровотечений у пациентов с переходом на клопидогрел с прасугрела или тикагрелора после выписки из стационара, где также отметили более низкий риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с длительным приемом новых антиагрегантных препаратов [52].

Вопрос дезэскалации особенно актуален у пациентов с возникшей необходимостью в одновременном назначении антикоагулянтной терапии (пароксизм фибрилляции предсердий, тромбоз левого желудочка) [81].

1.5. Генетическая резистентность к антиагрегантам

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологов (AHA/ACC), комбинированная терапия аспирина и блокатора рецептора *P2Y12* является методом выбора у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства [115]. Однако, несмотря на использование двойной антиагрегантной терапии, у некоторых пациентов продолжают развиваться сердечно-сосудистые ишемические события. Повторяющиеся ишемические явления частично объясняются тем фактом, что у некоторых пациентов наблюдается недостаточное подавление реактивности тромбоцитов, несмотря на лечение. Эти пациенты считаются

низкореагирующими или вообще не реагирующими («резистентными») к терапии [43]. Хорошо известно, что индивидуальная чувствительность к клопидогрелу, тикагрелору, прасугрелу и аспирину широко варьирует среди пациентов и подвержена внутрииндивидуальной вариабельности. Лежащие в основе механизмы, приводящие к резистентности, еще не полностью выяснены и, вероятно, являются многофакторными. Одной из основных причин отсутствия ответа на антиагрегантную терапию является ГРА, обусловленная генетическим полиморфизмом (ГПМ) [137]. Распространенность ГР к аспирину колеблется от 5 % до 45 %, к клопидогрелу – от 20 % до 45 %, к тикагрелору – от 6 % до 12 %, к двум антиагрегантным препаратам – в пределах 6–8 % [6].

Определение ГРА в настоящее время не входит в международные и национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКСпСТ, однако данный вопрос довольно детально исследуется. Кроме этого, остается непонятным, каким образом ГРА, которая позволяет прогнозировать неэффективность ДААТ, влияет на клинико-лабораторную картину и исходы при ОКСпСТ.

1.5.1. Генетическая резистентность к аспирину

Особый интерес представляет раскрытие внутренних механизмов резистентности к аспирину. В практическом отношении важно найти надёжные пути решения проблемы аспиринорезистентности.

Weber предложил деление резистентности к аспирину на три типа [98]. Тип I, обозначенный как фармакокинетический, характеризуется ингибированием аспирином продукции ТхА₂ и агрегации тромбоцитов *in vitro* при отсутствии его эффективности *in vivo*, измеренной агрегометрически. При типе II, фармакодинамическом, аспирин оказывается неэффективным как *in vitro*, так и *in vivo*. К типу III относятся ситуации, при которых значимая активация тромбоцитов наблюдается на фоне ингибированного синтеза ТхА₂ (псевдорезистентность).

В тип I логично вписываются все случаи неправильной, недостаточной дозировки аспирина. Однако простое увеличение дозы этого препарата может не принести ожидаемой пользы, пагубно сказавшись на состоянии ЖКТ [124].

Аспирин снижает активацию тромбоцитов путем необратимого ацетилирования циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и тем самым снижает выработку тромбоксана А₂ тромбоцитами. Ингибирование ЦОГ-1 является быстрым, необратимым и постоянным в течение всего срока жизни тромбоцитов. Однонуклеотидные полиморфизмы, включающие ЦОГ-1, ЦОГ-2 и другие гены тромбоцитов, могут изменять антитромбоцитарный эффект аспирина [3]. Устойчивость к аспирину была связана с генетическими вариациями рецепторов гликопротеинов тромбоцитов, а также ген рецептора АДФ *P2Y₁*. Соответствующие функциональные изменения в рецепторе *P2Y₁* могут играть определенную роль в изменении функции передачи сигналов АДФ и приводить к протромботическим изменениям и снижению чувствительности к аспирину (и другим антитромбоцитарным агентам, включая ингибиторы *P2Y₁₂*, такие как клопидогрел) [65].

1.5.2. Генетическая резистентность к клопидогрелу

Клопидогрел быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и, поступив в печень, метаболизируется при участии системы цитохрома-Р450 до образования активного метаболита. Последний селективно и необратимо ингибирует связывание АДФ с пуриновыми рецепторами тромбоцитов *P2Y₁₂*. Это приводит к уменьшению активации комплекса GPIIb/IIIa и угнетению агрегации тромбоцитов [134].

Говоря о различных факторах, ассоциированных с нарушением фармакологического ответа на клопидогрел, необходимо упомянуть об результатах, полученных в исследовании А. Л. Фрелингер с соавт [101]. Было обнаружено, что такие известные факторы развития ГРА, как полиморфизмы генов *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и *PON1*, несоблюдение режима приема препарата, нарушение диеты (прием алкоголя), курение, возраст, вес, пол, количество тромбоцитов, гематокрит,

сопутствующая фармакотерапия (в том числе и статины), а также высокая базальная (до начала лечения) реактивность тромбоцитов, обуславливали 18 % случаев изменения фармакинетики и от 35 % до 65 % случаев изменения фармакодинамики клопидогрела. В исследовании А. Р. Шульдинер с соавт. было продемонстрировано, что персональный вклад наиболее значимого генетического маркера *CYP2C19**2 в развитие ГД может составлять около 12 % [45].

Патогенетическое определение резистентности к клопидогрелу можно сформулировать как неспособность препарата блокировать целевой рецептор *P2Y12* и эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов. Выявленные факторы способны влиять на процессы метаболизма клопидогрела на всех его этапах.

Основная доля клопидогрела активируется в печени при помощи изофермента *CYP2C19* (S-мефенитоингидроксилазы), кодируемого геном *CYP2C19*. Наиболее значимыми полиморфизмами этого гена являются *CYP2C19* – rs4244285 (*2), rs4986893 (*3), rs12248560 (*17). Варианты *CYP2C19* rs4244285 (*2), rs4986893 (*3) нарушают функционирование S-мефенитоингидроксилазы [44]. Наличие хотя бы одного полиморфного аллеля ведет к снижению скорости метаболизма клопидогрела у пациента. Наличие варианта *CYP2C19* rs12248560 (*17) приводит к увеличению активности S-мефенитоингидроксилазы [128]. У пациентов хотя бы с одним полиморфным вариантом *CYP2C19**17 повышен метаболизм клопидогрела и риск кровотечений при его приеме, следовательно, в нашем исследовании мы акцентировали внимание на основные полиморфизмы во время изучения генетической резистентности к клопидогрелу.

Вариант потери функции *CYP2C19**2 rs4244285 был в значительной степени связан с более низким воздействием активного метаболита у пациентов, получавших клопидогрел [35]. Кроме того, этот вариант был связан со снижением чувствительности тромбоцитов к клопидогрелу *ex vivo* и увеличением частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих клопидогрел. Саймон с соавт. показали, что пациенты, несущие любые два аллеля потери функции *CYP2C19* (*2, *3 (rs4986893), *4 (rs28399504) или *5 (rs56337013)), имели более высокую частоту сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты, у которых не было этих аллелей

[35]. Аналогичным образом, в другом исследовании сообщалось, что носители аллеля *CYP2C19* со сниженной функцией (*CYP2C19*2*, *CYP2C19*3*, *CYP2C19*4* или *CYP2C19*8*) имели значительно более низкие уровни активного метаболита клопидогрела, уменьшенное ингибирование тромбоцитов и более высокую частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. *CYP2C19*2* был наиболее частым вариантом аллеля (95 %) среди группы со сниженной функцией в этом исследовании.

Общегеномный анализ ассоциаций выявил, что вариант потери функции *CYP2C19*2* в наибольшей степени связан со снижением реакции тромбоцитов на клопидогрел. Распространение и тиражирование этих результатов в популяции с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний показало связь *CYP2C19*2* с худшими сердечно-сосудистыми исходами [100]. Информация, касающаяся генотипирования *CYP2C19*, является настолько важной, что была добавлена в официальную инструкцию к использованию клопидогрела.

Вариант *CYP2C19*17* был связан с повышенной транскрипционной активностью. Сиббинг с соавт. пришли к выводу, что статус носителя *CYP2C19*17* в значительной степени связан с усилением реакции на клопидогрел и повышенным риском кровотечения [34]. В двух исследованиях было обнаружено влияние варианта *ABCB1* C3435T (rs1045642) на всасывание клопидогрела у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вышеупомянутый анализ не выявил связи между этим однонуклеотидным полиморфизмом и реакцией на клопидогрел [103]. В свою очередь, каждая комбинация аллелей отвечает за разный уровень метаболизма препарата:

1. Нормальные метаболитаторы *CYP2C19* (НМ) 1 характеризуются наличием двух аллелей нормальной функции (например, *CYP2C19*1/*1*) [50].

2. Промежуточные метаболитаторы *CYP2C19* (ПМ) характеризуются наличием одного нормально функционального аллеля и одного нефункционального аллеля (например, *CYP2C19*1/*2*) [34]. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что аллель с повышенной функцией *CYP2C19*17* может не компенсировать аллели без функции, такие как *CYP2C19*2*, и, таким образом, диплотипы,

содержащие один аллель без функции и один аллель с повышенной функцией (например, *CYP2C19*2/*17*), также определяются как ПМ [125].

3. Быстрые метаболизаторы *CYP2C19* (БМ) – диплотипы, характеризующиеся одним аллелем нормальной функции и одним аллелем повышенной функции (т.е. *CYP2C19*1/*17*) [123].

1.5.3. Генетическая резистентность к тикагрелору

Тикагрелор, обратимый ингибитор агрегации тромбоцитов рецепторов *P2Y12*, рассматривается как один из антиагрегантных препаратов первой линии при острых сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при ОКСпСТ. В отличие от клопидогрела, тикагрелор является пероральным антитромбоцитарным препаратом, пролекарство которого может действовать непосредственно, быстро и обратимо, не будучи активированным метаболизмом печеночных ферментов. Следовательно, устойчивость к тикагрелору значительно ниже, чем к клопидогрелу [133].

В исследовании PLATO было рассмотрено пять вариантов однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на концентрацию активного метаболита тикагрелора (AR-C124910XX): rs12371604, rs4149056, rs113681054, rs61361928, rs61361928 и шесть, напрямую влияющих на концентрацию тикагрелора: rs117092118, rs62471929, rs62471956, rs62471956, rs56324128, rs56324128 [102]. Тикагрелор в основном метаболизируется ферментами *CYP3A*, из которых *CYP3A4* и *CYP3A5* определены в качестве ответственных за образование активного метаболита. Исследование GWAS на основании исследования PLATO показало, что концентрация тикагрелора и активного метаболита AR-C124910XX в плазме крови связаны с однонуклеотидным полиморфизмом *SLCO1B1*, кодирующим транспортер органических анионов семейства 1B1. Этот однонуклеотидный полиморфизм связан со снижением активности переносчика органических анионов 1B1 (ОТР1B1) [42].

После всасывания в кровь в виде нетиенопиридина тикагрелор может непосредственно связываться с *P2Y12R* на тромбоцитах и конкурентно ингибировать связывание АДФ с *P2Y12R*, тем самым ингибируя агрегацию тромбоцитов [104]. Тикагрелор также может метаболизироваться в печени с образованием активных метаболитов. Цитохром P4503A4 *CYP3A4* и *CYP3A5* являются основными ферментами, которые превращают пролекарство тикагрелора в активные метаболиты в печени [122].

Основной активный метаболит тикагрелора в плазме крови называется AR-C124910XX, и он обладает почти такой же антитромбоцитарной активностью по сравнению с пролекарством тикагрелора [140]. Таким образом, в отличие от клопидогрела, тикагрелор может оказывать необходимый антитромбоцитарный эффект, не полагаясь на печеночные ферменты в своем метаболизме, и у него более быстрое начало действия, чем у клопидогрела с более низкой частотой резистентности.

Одним из важных факторов, регулирующих всасывание тикагрелора, является экспрессия Р-гликопротеина (Р-gp) на эпителии кишечника. Р-gp может транспортировать широкий спектр лекарств и различные соединения с различной структурой из клеток по многим биологическим интерфейсам, тем самым снижая трансмембранную абсорбцию и биодоступность пероральных лекарств [104]. На экспрессию Р-gp влияют многие факторы. Прежде всего, генетические полиморфизмы гена *ABCB1* (*MDR1*) могут быть одним из решающих факторов. Было проведено много исследований, в которых были выявлены ассоциации между более низкой экспрессией Р-gp и однонуклеотидным полиморфизмом, касающимся 3435C > T, 1236C > T, 2677G > T / A, а также 3435C > T [14].

1.6. Осложнения ЧКВ, осложненное течение ОКС пСТ, исходы заболевания

Осложнения, связанные с ЧКВ, схожи с осложнениями, сопровождающими диагностическую катетеризацию сердца, однако более широко распространены. Осложнения делятся на серьезные (смерть, ИМ и инсульт) и незначительные (проходящая ишемическая атака, осложнения в месте доступа, почечная недостаточность и неблагоприятная реакция на контрастное вещество). Дополнительные специфические осложнения включают внутрикоронарный тромбоз, перфорацию коронарной артерии, тампонаду и аритмии. Подтвержденный уровень летальности после диагностической катетеризации варьирует от 0,08 % до 0,14 %, тогда как анализы больших регистров отражают сводные нескорректированные внутригоспитальные показатели для ЧКВ, составляющие от 0,4 % до 1,9 % [28]. При этом самый высокий уровень смертности зафиксирован среди пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и кардиогенным шоком. Инфаркт миокарда может стать непосредственным результатом ЧКВ, в большинстве случаев из-за внезапной окклюзии коронарного сосуда или развития эмболии в результате закупорки сосудистого русла. Общепринятое определение предполагает наличие двух из следующих признаков: а) длительный дискомфорт в груди или его эквивалент; б) появление патологического зубца Q; и в) повышение биомаркеров сыворотки крови выше критического уровня. Частота перипроцедурного ИМ, определенного по таким критериям, варьировала от 0,4 % до 4,9 % [25]. Необходимость проведения экстренной операции шунтирования коронарных артерий (КШ) считается потенциальным осложнением ЧКВ. Как правило, КШ выполняется в качестве спасительной процедуры реваскуляризации для лечения острой ишемии или инфаркта, наступивших вследствие спровоцированной ЧКВ острой окклюзии коронарного сосуда. В эпоху баллонной ангиопластики частота проведения экстренного КШ составляла 3,7 % [21]. Кровотечение является осложнением, вызывающим растущую озабоченность в связи с более частым применением сильнодействующего антитромбина и антитромботических

средств. Распространенное определение кровотечения, разработанное группой ТІМІ, включает классификацию кровотечений на выраженные, умеренные и незначительные. Выраженное кровотечение определяется как внутричерепная, внутриглазная или забрюшинная геморрагия, или любая геморрагия, требующая трансфузии или хирургического вмешательства; либо приводящая к снижению гематокрита более, чем на 15 %, или снижению гемоглобина более чем на 5 г/дл [26]. Рестеноз является одним из основных факторов, влияющих на выживаемость без развития неблагоприятных событий после коронарной интервенции. Частота возникновения рестеноза после коронарной интервенции варьирует в зависимости от способа его определения, то есть, берется в расчет то, клинический, или ангиографический рестеноз, либо частота реваскуляризации целевого сосуда. Несмотря на многочисленные определения термина «рестеноз», до сих пор под этим термином в большинстве случаев подразумевалось сужение просвета сосуда более чем на 50 %, которое выявляется при последующей ангиографии. Считалось, что такое определение наилучшим образом объясняет снижение максимального кровотока и, следовательно – ишемию [25].

Феномен «no-reflow», или «феномен невосстановленного кровотока», является наиболее ярким примером клинических неудач реперфузии. Он обусловлен отсутствием адекватного кровотока на уровне тканей после успешной реканализации инфаркт-связанной артерии. Основной причиной «no-reflow» бывает повреждение сосудов микроциркуляторного русла, носящее как структурный, так и функциональный характер. Также особое значение в развитии данного феномена имеет микроэмболизация микроциркуляторного русла. У пациентов с острым коронарным синдромом, которым проводят тромболизис, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование, риск развития «no-reflow» составляет около 30 % и более. В случае плановых эндоваскулярных вмешательств частота «no-reflow» составляет от 0,3 % до 2 %. У пациентов, перенёсших «no-reflow», значительно повышается риск развития осложнений, таких как снижение систолической функции, ремоделирование сердечной мышцы, дилатация, гипертрофия/гиперплазия камер сердца, аневризма стенки левого желудочка и др.

Кроме того, «no-reflow» увеличивает риск смертельного исхода. Предрасположенность к развитию «no-reflow» может формироваться рядом локальных и системных факторов. Для диагностики данного феномена рекомендуют ориентироваться на ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока (TIMI, от англ. Thrombolysis in Myocardial Infarction – ангиографические градации степени восстановления коронарного кровотока) и перфузии миокарда (MBG, от англ. Myocardial Blush Grade, – степени перфузии миокарда) [86]. Несмотря на многолетнюю историю исследовательских работ в этой области, на сегодняшний день патофизиология феномена «no-reflow» остаётся недостаточно изученной. Очевидно, что она имеет многофакторную природу и не может быть описана с помощью какого-либо одного механизма.

1.7. Методы лабораторной диагностики

Гемостазиология является одним из наиболее трудных направлений в лабораторной диагностике, что обусловлено сложностью и многогранностью системы гемостаза. Подавляющее большинство традиционных гемостазиологических тестов направлено или на оценку плазменного звена гемостаза, или на исследование концентрации или активности тех или иных факторов свертывания [10, 17]. Оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза при помощи традиционных коагулологических тестов невозможно. Абсолютное число тромбоцитов является тестом, только отчасти отражающим состояние тромбоцитарного звена гемостаза лишь при выраженной тромбоцитопении или тромбоцитозе [93].

Классическим методом оценки функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза является агрегометрия [13, 88]. Есть исследования, демонстрирующие возможности методик для оценки состояния тромбоцитарного звена гемостаза [129].

Световая трансмиссионная агрегометрия позволяет оценивать агрегационную способность тромбоцитов *in vitro* [66]. В основе метода лежит возможность

под действием специальных индукторов экспрессировать на поверхности тромбоцитов специфические рецепторы, приводящие к образованию клеточных агрегатов. Классическая световая трансмиссионная агрегометрия (СТА) рассматривается как «золотой стандарт» для анализа функции тромбоцитов [105]. Стандартизированного параметра, по которому можно было бы однозначно судить о гиперактивности тромбоцитов и степени ее изменения на фоне антиагрегантных препаратов, в настоящее время не существует. Принцип метода СТА состоит в том, что в обогащенную тромбоцитами плазму добавляют индуктор агрегации. Если происходит агрегация тромбоцитов, степень прохождения света через плазму возрастает, поскольку образуются тромбоцитарные агрегаты [9].

Индукторы агрегации можно разделить на две группы:

1. Слабые индукторы (АДФ в низких концентрациях, адреналин, вазопрессин, серотонин).
2. Сильные индукторы (коллаген, тромбин, высокие дозы АДФ, тромбоксан А₂, фактор активации тромбоцитов) [18].

Тромбоцитарный ответ условно можно разделить на три типа:

1. Обратимый ответ, реализующийся при действии слабых агонистов. В этом случае полная активация не обеспечивается, тромбоцитарный агрегат распадается, тромбоциты могут вернуться в свое первоначальное дисковидное состояние.
2. Необратимая агрегация тромбоцитов на действие сильных агонистов, при котором происходит выброс содержимого α -гранул и плотных гранул.
3. Реакция дезагрегации, индуцируемая антагонистами [27].

Агрегация тромбоцитов происходит в двухступенчатом процессе – первичная и вторичная волна агрегации [4]. Первичная волна агрегации наблюдается, когда тромбоциты прилипают друг к другу в присутствии внешних агонистов, таких как АДФ, эпинефрин или ристоцетин. Вторичная агрегация характеризуется как агрегация, которая происходит после того, как тромбоциты стимулируют секретированные вещества, содержащиеся в их органеллах [82].

Недостатками СТА является ограничение метода при наличии у пациента гемолиза, гипербилирубинемии и гиперлипидемии. Кроме этого, методика СТА

требует наличия специального лабораторного оборудования и обученного медицинского персонала, методика трудоемка и достаточно длительная, имеет высокую стоимость [126].

Агрегометрия анализатором Multiplate – полуавтоматический мультиканальный анализатор функции тромбоцитов в цельной крови. Эта уникальная методика контроля антитромбоцитарной терапии и периоперационного скрининга тромбоцитарной функции позволяет быстро, точно и просто выявить тромбоцитарные нарушения и оценить эффективность действия основных антиагрегантов (аспирин, плавикс/клопидогрел, тиклопидин, плазугрель и антагонистов GP IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [116].

Измерение проводят в цельной крови импедансным методом, основанным на измерении электрического сопротивления. Это позволяет проводить исследование в условиях, максимально приближенных к физиологическим, то есть в цельной крови, в окружении других форменных элементов [19]. Исследование анализатором Multiplate проводят в одноразовых диспосистемах, имеющих специальное покрытие, предотвращающее спонтанную активацию тромбоцитов. В диспосистеме уже встроены две пары измерительных электродов и мешалка с тефлоновым покрытием. Благодаря наличию двух пар электродов каждый тест в образце проводится в дубле для повышения точности исследования [92].

Использование импедансного метода в отличие от методики СТА позволяет проводить исследования в условиях наличия у пациента гемолиза, гипербилирубинемии и гиперлипидемии. Кроме этого, преимуществами методики Multiplate являются чувствительность и специфичность метода [138]. Поскольку анализатор Multiplate® является полуавтоматическим устройством – в отличие от VerifyNow – для него по-прежнему требуется подготовка образца и пипетирование. Кроме того, измерения зависят от уровня гематокрита и количества тромбоцитов, что может привести к неточной оценке функции тромбоцитов, также ADP-тест нельзя использовать для количественного определения тромбоцитов, направленных на рецептор *P2Y12*, если ингибиторы GPIIb/IIIa вводились перед сдачей крови.

Анализатор VerifyNow. Принцип работы анализатора VerifyNow® (Accumetrics, США) основан на методе оптической трансмиссионной агрегометрии (ОТА) и определяет величину прохождения света в зависимости от агрегации тромбоцитов [89]. Система измеряет скорость и степень изменения прохождения света в образцах цельной крови. В образцах, где агрегация тромбоцитов ингибирована, наблюдается низкая степень прохождения света, а образцы с нормально функционирующими тромбоцитами имеют высокую степень прохождения света [13]. К недостаткам системы VerifyNow можно отнести зависимость и вариабельность результатов от количества тромбоцитов и уровня гематокрита, а также высокую стоимость теста. По данным многочисленных исследований VerifyNow не подходит для оценки функциональных тестов тромбоцитов.

Вискоэластические методики. В настоящее время существует две основные гемостазиологические вискоэластические методики – тромбоэластография (ТЭГ, Haemonetics, США) и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ, Pentapharm, Германия). Суть обеих методик одинакова. В пробу крови добавляют различные индикаторы и оценивают функциональное состояние различных звеньев гемостаза – плазменное, тромбоцитарное звено, а также функциональную активность фибриногена. Кроме этого, вискоэластические методики позволяют адекватно оценить влияние антикоагулянтов на систему гемостаза, а также осуществить подбор их адекватной дозы [76].

Оценка тромбоцитарного звена гемостаза также возможна при помощи вискоэластических тестов. Для этого необходима постановка нескольких тестов. Тест с каолином (Каолин является внутренним активатором; поэтому меняется время свертывания (R-Time) чувствительное к гепарину) дает информацию о максимальном коагуляционном потенциале тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза [130]. Второй тест выполняют с последовательным добавлением гепарина и активатора F (аналог рептилазы) [62]. Гепарин ингибирует тромбин – мощный индуктор агрегации тромбоцитов, а «активатор F» фибриноген превращает в фибрин, не вызывая при этом агрегации тромбоцитов (приводило к укорочению R, K и увеличению угла α и MA). При выполнении этого теста образуется сгусток, состоящий

только из фибриновой сети. Разница в максимальной амплитуде между (R, K, угла α и MA) свидетельствует о функциональной активности тромбоцитов и их вкладе в образование сгустка [108].

Суть следующих двух тестов заключается в том, что к крови с гепарином и активатором F добавляют, соответственно, АДФ или арахидоновую кислоту. Таким образом, тест дает информацию о характеристиках тромбоцитарно-фибринового сгустка, в котором тромбоциты индуцированы к агрегации или АДФ, или арахидоновой кислотой. Сравнивая результаты этих тестов с тестом с коалином оценивают, насколько индукция агрегации через АДФ-рецептор или через цикл трансформации арахидоновой кислоты отличается от максимально возможного [70]. После этого проводят тест с клопидогрелом (оценка блокады АДФ-рецептора) и с аспирином (оценка блокады арахидоновой кислоты). В результате компьютерного анализа производится расчёт процент ингибирования агрегации тромбоцитов.

Наиболее важными параметрами РОТЭМ, отражающими состояние тромбоцитарного звена гемостаза и функциональную активность тромбоцитов являются следующие: СТ (coagulation time, время свертывания, с) – это время с момента начала теста путем добавления активатора свертывания до момента, когда достигается амплитуда 2 мм. СТ указывает, насколько быстро начинается образование фибрина. Данный параметр аналогичен времени свертывания в классическом тесте на свертывание, проводимом в лаборатории. Тем не менее, они не идентичны, поскольку должно быть образовано и стабилизировано больше фибрина для достижения определённой плотности сгустка, достаточной, чтобы соединить две движущиеся части ячейки для измерения. На величину СТ оказывают влияние факторы свертывания и антикоагулянты.

Параметр СТ упрощает принятие решения о замещении факторов свертывания крови (например, свежемороженая плазма, концентраты факторов свертывания крови, активированные концентраты факторов свертывания крови или ингибиторы антикоагулянта (например, протамин) [80].

CFT (clot formation time, время образования сгустка, с) – это время между амплитудой 2 мм и амплитудой 20 мм сигнала свертывания. CFT описывает

следующую фазу свертывания: динамику образования стабильного сгустка через активированные тромбоциты и фибрин. На величину CFT оказывает влияние количество тромбоцитов и их участие в уплотнении сгустка, а также уровень фибриногена и его способность полимеризоваться. Клиническое применение CFT: Удлинение CFT, как правило, вызвано нарушением функции тромбоцитов, низким содержанием тромбоцитов, нарушениями полимеризации фибрина или дефицитом фибриногена. Фактор XIII (фибринстабилизирующий) также участвует в этой фазе.

Параметр CFT упрощает принятие решения о замещении концентратом тромбоцита или фибриногеном (как криопреципитат, свежезамороженная плазма, концентрат фибриногена) или обоими. Укорочение CFT отмечено при гиперкоагуляции (так же, как параметр MCF (максимальная плотность сгустка) и угол альфа). В образцах с очень низким образованием сгустка время образования сгустка может быть не достигнуто и по этой причине не определено [75].

MCF/MA (*maximum clot firmness / maximum amplitude*, максимальная плотность сгустка, мм) – это измерение плотности сгустка и, следовательно, качества сгустка, отражает абсолютную прочность фибрина и тромбоцитов тромба. Это максимальная амплитуда, которая достигается между растворением сгустка при фибринолизе и снижением плотности сгустка. На величину MCF оказывают влияние тромбоциты, фибриноген (концентрация и способность полимеризоваться), фактор XIII, состояние фибринолиза.

Клиническое применение MCF:

Низкий MCF указывает на низкую плотность сгустка и является показателем уменьшения количества тромбоцитов или их функции, снижения уровня фибриногена или нарушения полимеризации фибрина или низкой активности фактора XIII. Механически слабый сгусток представляет собой серьезный риск кровотечения и нужно немедленно приступить к терапевтическим мерам.

Значение MCF используется для упрощения принятия решения о замещении терапии концентратом тромбоцитов или фибриногеном (концентрат, криопреципитат или свежезамороженная плазма, если в наличии). Перед применением источника фибриногена, необходимо убедиться в отсутствии гиперфибринолиза, так как

гиперфибринолиз может привести к возникновению нестабильного сгустка. Высокое значение MCF может указывать на гиперкоагуляцию [114].

Исследование цельной крови в ROTEM-анализе возможно по стандартизированным тестам: INTEM, EXTEM.

EXTEM – основной тест, при котором для активации внешнего пути коагуляции используется рекомбинантный тканевой фактор. При определении параметров свертывания крови с помощью EXTEM-теста представляется информация о первичной активации и динамике образования сгустка, позволяя выявить проявления недостаточности факторов свертывания крови (внешнего пути). Выходящие за пределы нормы результаты в тесте EXTEM могут быть вызваны действием антикоагулянтов [114].

При проведении INTEM-теста в качестве контактного активатора внутреннего пути коагуляции используют эллаговую кислоту. Тест чувствителен к дефициту факторов свертывания крови, формирующих внутренний путь коагуляции. При помощи параметров INTEM-теста может быть исследован весь гемостаз через активацию, формирование, полимеризацию, устойчивость сгустков и фибринолиз, а также ингибцию каскада формирования сгустков высокими дозами антикоагулянтов, антифибринолитиков, из-за дефектов полимеризации фибрина или гиперфибринолиза, дефицита фибрина, тромбоцитопении и нарушений функций тромбоцитов. Величины параметров, выходящие за пределы установленных контрольных диапазонов, сигнализируют о возможном неправильном протекании коагуляции [112].

INTEM и EXTEM тесты используются для терапевтических решений, касающихся введения свежезамороженной плазмы, факторов свертывания крови, фибриногена или тромбоцитов.

В тромбоэластометрии (ROTEMTM) разница в амплитуде между EXTEM и FIBTEM считается показателем вклада тромбоцитов в прочность сгустка (PCS_{amp}). Разница в эластичности (PCS_{el}) используется редко. Разница между EXTEM и FIBTEM MCF часто рассматривается в качестве показателя вклада тромбоцитов в прочность сгустка (PCS) и многие рекомендации предлагают

переливание компонентов тромбоцитов во время кровотечения в хирургии. Недавнее исследование показало, что минимальная разница между EXTEM и FIBTEM MCF является вводящей в заблуждение интерпретацией PCS, и что правильным показателем является разница в максимальной эластичности сгустка между двумя измерениями. В связи с этим взят показатель: $PCS_{el} = MCE_{ex} - MCE_{fib}$, который лучше всего отражает вклад тромбоцитов в прочность сгустка [112].

Оценка тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСпСТ.

На сегодняшний день терапия антиагрегантными препаратами у пациентов с ОКСпСТ является рутинным направлением лечения. Ежедневно миллионы пациентов с ОКСпСТ получают антиагреганты, в том числе и в периоперационном периоде ЧКВ. Тысячи пациентов из этого числа по определению имеют ГРА, в результате чего эти больные формируют группу риска развития тромботических осложнений и, соответственно, ишемических событий в послеоперационном периоде ЧКВ. Кроме этого, ГРА, вероятно, может являться фактором риска формирования не только осложненного течения ОКСпСТ, но и ухудшения исходов заболевания. Несмотря на это, ни в одних из актуальных международных или национальных клинических рекомендаций не содержится указаний и алгоритмов относительно лабораторного исследования состояния тромбоцитарного звена гемостаза, оценки фармакодинамических эффектов антиагрегантов в отношении функционального состояния тромбоцитов, выявления факторов ГРА. Также нам не удалось найти работ, которые изучали бы взаимосвязь между динамическим состоянием тромбоцитарного звена гемостаза и наличием факторов ГРА у пациентов с ОКСпСТ.

Таким образом, представленный обзор литературы демонстрирует актуальность проведенного исследования.

1.8. Аневризмы левого желудочка после острого инфаркта миокарда

Важное место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости занимает инфаркт миокарда (ИМ), особенно ИМ осложненного течения, в т.ч. осложненный

формированием аневризмы левого желудочка (ЛЖ). Последняя является весьма грозным осложнением и приводит к таким жизнеугрожающим состояниям, как желудочковые нарушения ритма, сердечная недостаточность, тромбоэмболии [12]. Аневризма левого желудочка (ЛЖ) является редким осложнением острого инфаркта миокарда (ОИМ). По данным литературы, частота формирования аневризмы около 1/3 всех ОИМ с образованным зубцом Q. Постинфарктная аневризма ЛЖ может сформироваться только после трансмурального ИМ, поэтому важно вести учет больных с диагнозом трансмуральный ИМ в виде регистров.

По подсчетам европейской и американской кардиологических ассоциаций частота аневризм ЛЖ не более $< 5\%$. Однако по данным разных авторов, встречается в 5–38 % случаях [145]. Значительная вариабельность в частоте образования аневризмы связана с применением в последнее время реперфузионного лечения. За время наблюдения отмечается снижение частоты аневризм ЛЖ, прежде всего, за счет внедрения тромболитической терапии (частота близка к показателю 4–15 %). Пятилетняя выживаемость пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ при естественном течении заболевания колеблется в пределах 25–70 %.

В формировании аневризмы ЛЖ выделяют две фазы: фазу раннего развития и фазу дальнейшего ремоделирования. Началом фазы раннего развития является ИМ. У большинства пациентов предположить формирование аневризмы ЛЖ возможно в сроки от 48 часов до 2 недель от начала ИМ [84]. Пораженный миокард характеризуется большей растяжимостью, по сравнению со здоровым, что способствует его деформации под действием постоянной нагрузки. Фаза дальнейшего ремоделирования наступает через 2–4 нед. после начала ИМ, когда начинается гранулирование сосудистой ткани. Далее через 6–8 нед. от начала ИМ гранулированная ткань заменяется фиброзной. По мере того, как миокард замещается фиброзной тканью, толщина стенки желудочка вследствие гибели миоцитов значительно уменьшается [84].

В крупнейшем исследовании, оценивающем исходы аневризмы ЛЖ после ОИМ, отмечена более высокая частота последующих сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с теми, у кого она не формировалась.

1.9. Мониторинг пациентов в отделении интенсивной терапии

Главной целью отделения интенсивной терапии является предотвращение прогрессирующего ухудшения физиологического состояния пациента по мере лечения основного заболевания. Отделения интенсивной терапии (ОИТ) имеют жизненно важное значение для повышения выживаемости пациентов в критическом состоянии посредством постоянного мониторинга и поддержания их жизненно важных функций. Жизненно важные показатели указывают на состояние угрожающих жизни функций пациента в отделении интенсивной терапии. Непрерывный мониторинг жизненно важных показателей или физиологических функций пациентов помогает обеспечить безопасность пациентов за счет осведомленности о критических изменениях в состоянии здоровья пациента и определяет ежедневные терапевтические вмешательства. Незначительные изменения показателей, таких как частота дыхания, артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура и насыщение кислородом, сниженный темп диуреза, являются ранними признаками клинического ухудшения, которое в конечном итоге может привести к неблагоприятным последствиям. Специализированные кардиомониторы отслеживают расширенные параметры, связанные с коронарной ишемией. Эти параметры включают постоянный мониторинг сегмента ST и вариабельность сердечного ритма. Утрата нормальной вариабельности каждого удара сигнализирует о снижении вегетативной активности и, возможно, коронарной ишемии и повышенном риске смерти. Артериальное давление (АД) можно определить как давление, оказываемое циркулирующей кровью на стенки артерий. Оно обеспечивает важное отражение кровотока, когда сердце сокращается (систола) и расслабляется (диастола). Изменения АД могут отражать основные патологии или попытки организма поддерживать гомеостаз.

Сердечно-легочные заболевания в анамнезе (например, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечная недостаточность) могут указывать на обострение заболевания. Симптомы и признаки инфаркта миокарда могут

указывать на острую клапанную недостаточность, отек легких или кардиогенный шок. Если гиповентиляция сохраняется, необходима механическая вентиляция легких посредством неинвазивной вентиляции с положительным давлением или эндо-трахеальной интубации. Стойкая гипоксия требует дополнительного кислорода.

У пациентов внезапное уменьшение потока мочи при исключении почечной дисфункции, после выполнения КАГ с введением контрастного вещества, может указывать о прогрессирование контраст индуцированной нефропатии, что требует активную инфузионную, диуретическую терапию.

Учитывая частые осложнения на фоне ОКС, перенесенной ишемией миокарда, у пациентов отмечаются эпизоды нарушения ритма, гипо- и гипертония, выраженный болевой синдром, что в свою очередь требует медикаментозную терапию, анальгезию, кардиотоническую поддержку.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений и дизайн исследования

Представленное исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 12-20 от 29.07.2020) и затем проведено на базе ГБУЗ «НИИ СП им Н. В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2020 по 2022 годы. Определение генетического полиморфизма, уровней концентрации антиагрегантных препаратов в плазме проводили на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Критерии включения и исключения пациентов в исследование

Критерии включения:

- острый период ОКСпСТ;
- возраст 18–75 лет.

Критерии невключения:

- противопоказания к ДААТ;
- проведение тромболизиса;
- врождённые или приобретенные тромбоцитопении, тромбоцитопатии;
- прием антиагрегантов до развития ОКС;
- сепсис;
- органная дисфункция, существовавшая до развития ОКС.

На догоспитальном этапе все пациенты получали двойную антиагрегантную терапию аспирином 600 мг и клопидогрелом 300 мг. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев исключения пациента включали в исследование. Дизайн исследования предполагал наличие трех исследовательских точек (рисунки 1). Перед выполнением пациенту КАГ и ЧКВ осуществляли забор проб крови из кубитальной вены для оценки гемостаза и параметров РОТЭМ

(исследовательская точка 1). Затем забор крови с необходимыми лабораторными исследованиями осуществляли через 72 часа и на 6 сутки после начала заболевания (исследовательские точки 2 и 3). Все пациенты, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в нем (рисунок 1).

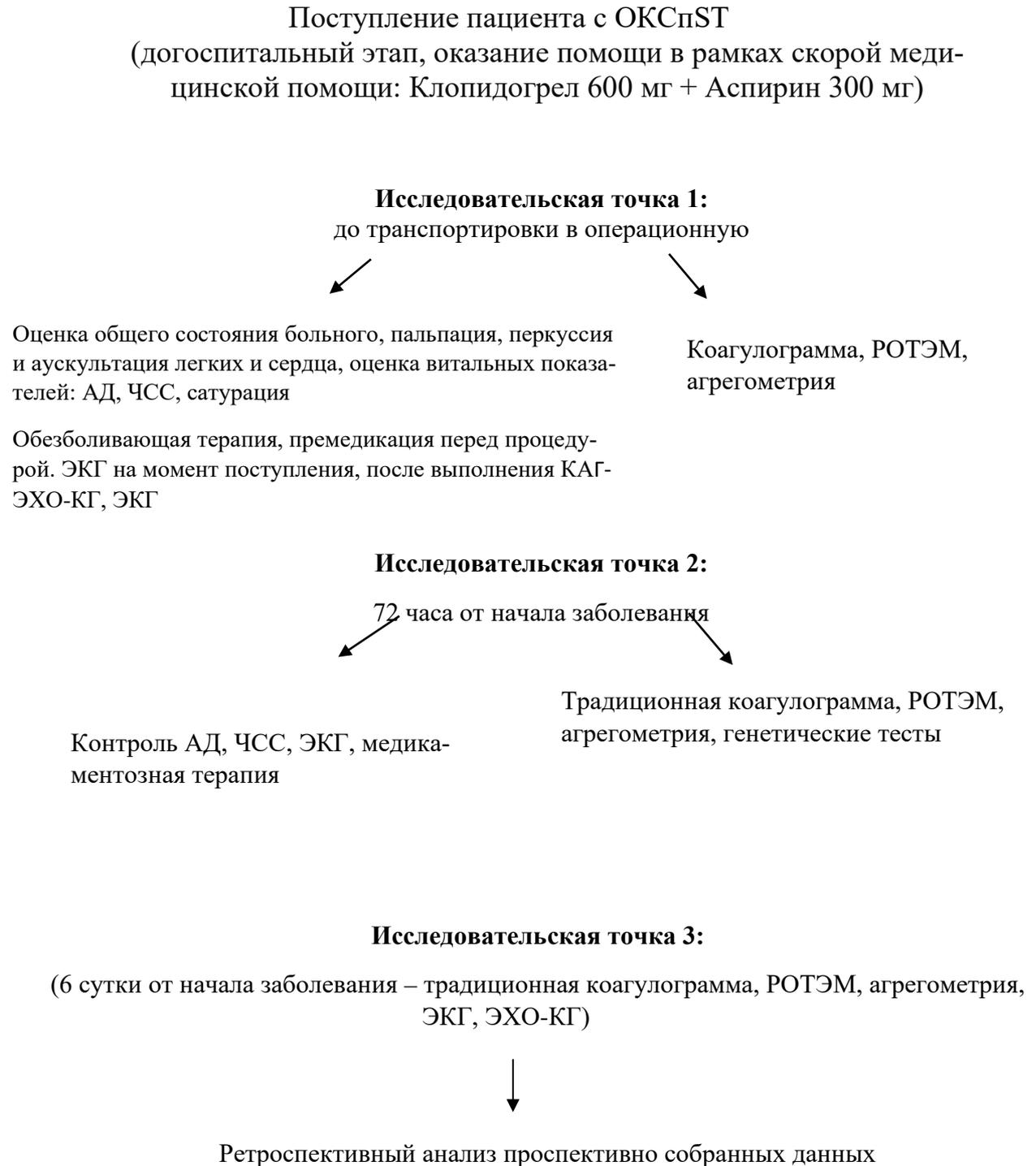


Рисунок 1 – Дизайн исследования

В соответствии с целью и задачами исследования оно включило в себя две части. Первая часть исследования была посвящена изучению влияния ГРА на клинико-лабораторные показатели и исходы при ОКСпСТ. Вторая часть исследования была посвящена поиску лабораторных показателей, которые бы достоверно оценивали состояние тромбоцитарного гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию у пациентов с ОКСпСТ, в том числе и с учетом наличия у больных ГРА. Верификация ГРА была основана на выявлении у пациента LOF аллелей, определяющих замедленный и промежуточный метаболизм антиагрегантов. Выявление нормального метаболизма антиагрегантов или LOF аллелей, обуславливающих быстрый метаболизм, предполагало отсутствие ГРА.

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошло 46 пациентов (13 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет ($61,7 \pm 1,9$ лет). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 2.

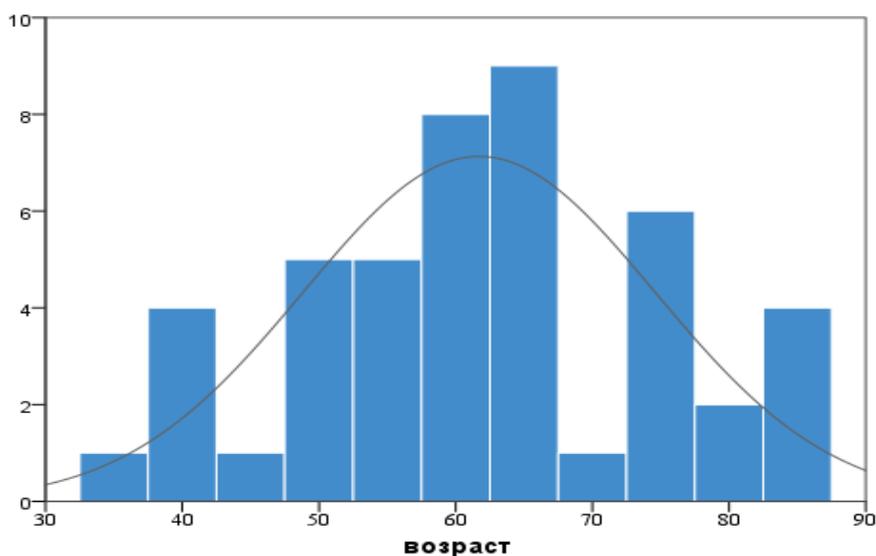


Рисунок 2 – Распределение пациентов по возрасту

Количественное и качественное распределение пациентов представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов по возрасту

Критерий	Число пациентов	пол	
		мужчины	женщины
Количество пациентов, n (%)	46 (100 %)	33 (71,7 %)	13 (28,3 %)
Возраст, лет, медиана		59,1 ± 2,1	68,4 ± 3,6

Примечание: n – число наблюдений.

Критерии нормального распределения пациентов по возрасту приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Критерии нормального распределения пациентов по возрасту

Критерий U Манна-Уитни для независимых выборок		
Возраст	W	p
	0,98	0,03

При распределении пациентов по возрасту $p < 0,05$. Гипотеза о нормальности распределения пациентов по возрасту отклоняется.

2.2. Характеристика методов исследования

Клинический метод оценки состояния пациентов. На момент поступления больного проводили детальный сбор жалоб, оценку общего состояния больного: уровень сознания, телосложение, температура тела, кожные покровы и видимые слизистые, сосудистые изменения, влажность и тургор кожи, отеки, болезненность.

Проводили полноценный осмотр, выполняли пальпацию для определения болезненных участков, их локализации. ПеркуSSION легких и сердца, аускультацию легких для оценки дыхательных шумов, аускультацию сердца для выявления аритмии, контроля ЧСС, характеристики тонов и шумов сердца.

Инструментальные методы

Всем больным рутинно выполняли ЭКГ при поступлении, после проведения ЧКВ, на третьи и шестые сутки после операции, а также перед выпиской из стационара, каждый раз при ухудшении состояния пациента. ЭКГ проводили электрокардиографом CARDIOVIT AT-2 (Schiller AG, Швейцария).

ЭХО-КГ проводили ультразвуковым аппаратом Hitachi ARIETTA 70/s70 по стандартной методике (FUJIFILM, Япония). В М-режиме определяли следующие показатели: конечно- диастолический (КДО) и конечно- систолический (КСО) объемы ЛЖ, пересчитывали их с учетом площади поверхности тела, представляя в виде КДОи, КСОи, соответственно. После этого рассчитывали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по формуле $ФВ = (КДО - КСО) / КДО$. Оценку нарушений локальной сократимости миокарда проводили при помощи 16-сегментарной модели. Существует определенная вариабельность кровоснабжения сегментов миокарда ЛЖ. Тем не менее, сегменты ЛЖ принято соотносить с бассейном кровоснабжения одной из трех главных коронарных артерий, как это показано на рисунке 3.



Рисунок 3 – Кровоснабжения стенок миокарда

Под местной анестезией (раствором Новокаина 0,5 % – 20,0) пунктировалась правая лучевая артерия или правая бедренная артерия, выполняли селективную коронарографию левой коронарной артерии (ЛКА) и правой коронарной артерии (ПКА), во время процедуры вводили контрастное вещество. Уровень насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂ %) измеряли неинвазивно, методом пульсоксиметрии с помощью прикроватных мониторов CareScapе B650 (GE, США). Для

мониторинга гемодинамики использовали прикроватные мониторы Carescape B650 (GE, США). Проводили мониторинг основных параметров гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД). Пациентам проводили неинвазивный мониторинг АД по методу Короткова.

Лабораторные методы обследования пациентов

На каждом этапе исследования выполняли клинический и биохимический анализ крови, исследовали систему гемостаза. В клинический анализ крови входили следующие параметры: содержание гемоглобина (130–175 г/л), содержание тромбоцитов ($150\text{--}370 \cdot 10^9/\text{л}$), общее число лейкоцитов ($4\text{--}9 \cdot 10^9/\text{л}$), относительное и абсолютное содержание лимфоцитов (19–37 %, $1,1\text{--}4,5 \cdot 10^9/\text{л}$), относительное содержание нейтрофилов (47–72 %). Клинический анализ крови определяли на гематологическом анализаторе Advia 2120 (Siemens, Германия). В биохимическом анализе определяли следующие показатели: мочевины (2,5–6,4 ммоль/л), креатинин (72–127 мкмоль/л), альбумин (33–50 г/л), общий белок (66–82 г/л), уровень аланинаминотрансферазы (0–65 ЕД/л) и аспартатаминотрансферазы (0–37 ЕД/л) (АЛТ, АСТ), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (81–236 ЕД/л), прямой билирубин (0–5 мкмоль/л), непрямого билирубин (5–17,6 мкмоль/л). Биохимический анализ крови исследовали на аппарате Olympus AU640 (Olympus, Япония). Анализ гемостаза включал в себя: международное нормализованное отношение (МНО) (0,8–1,2 нмоль/мл), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (25–31,3 с), протромбин по Квику (70–130 %), протромбиновое время (9,4–12,5 с), концентрацию фибриногена (1,8–3,5 г/л), уровень Д-димера ($< 0,5 \text{ мкг/мл}$). Коагулологический анализ определяли на анализаторе ACL TOP 700 (IL Werfen, США). Данные РОТЕМ исследовали в режимах: EXТЕМ (активация внешнего пути свертывания крови), ИНТЕМ (активация внутреннего пути), FIBТЕМ (тест на функциональный фибриноген), результаты отображали графически в виде кривой реакции, а также с использованием ряда числовых параметров формирования сгустка: Угол альфа (ALP), Максимальная плотность сгустка (MCF), Индекс фибринолиза (LI30, LI45, LI60), Максимальный лизис (ML), Время

начала образования сгустка (СТ), Время образования сгустка (СФТ) (анализ исследовали на аппарате ROTEM Delta, Германия)

Методы оценки генетической резистентности и концентрации кортизола

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4–6 мл венозной крови, забор которой осуществляли из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Образцы хранились при -80°C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение ДНК осуществлялось с помощью набора реагентов «MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I» для выделения геномной ДНК из цельной крови (Roche, Швейцария) на автоматизированной системе MagNa Pure Compact (Roche, Швейцария).

У пациентов, получающих клопидогрел, носительство полиморфных маркеров *CYP2C19*2* (681G > A, rs4244285) и *CYP2C19*3* (636G > A, rs4986893) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Согласно инструкции производителя, в каждую пробу вносилось: 2,5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2,5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца. Также каждый из наборов включал в себя положительные контроли на каждый генотип и отрицательный контроль.

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем денатурация при 95°C – 15 секунд и отжиг при 63°C – 40 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и HEX.

Носительство полиморфного маркера *CYP2C19*17* (С-806Т, rs12248560) определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Согласно инструкции

производителя, реактив «TaqMan®SNP Genotyping Assays» – 1 мкл в 20-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, и 9 мкл воды, свободной от РНКаз.

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 10 минут, затем денатурация при 95 °С – 15 секунд и отжиг при 60 °С – 1 минута в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC.

У пациентов, получающих тикагрелор, носительство полиморфных маркеров генов *SLCO1B1* (T521C, rs4149056) и *CYP3A5*3* (A > G, rs776746) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Согласно инструкции производителя, в каждую пробу вносилось: 2,5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2,5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца. Также каждый из наборов включал в себя положительные контроли на каждый генотип и отрицательный контроль.

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 минут, затем денатурацию при 95 °С – 15 секунд и отжиг при 63 °С (60 °С для *CYP3A5* rs776746) – 40 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и HEX (для *SLCO1B1* rs4149056) или ROX и HEX (для *CYP3A5* rs776746).

Носительство полиморфных маркеров генов *PEAR1* (C > T, rs41273215) и *CYP3A4* (C > T, rs2242480) определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, no UNG (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Для *PEAR1* (C > T, rs41273215), согласно инструкции производителя, применялся реактив «TaqMan®SNP Genotyping Assays» – 1 мкл в 20-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, no UNG, и 9 мкл воды, свободной от РНКаз.

Для *CYP3A4* (C > T, rs2242480), согласно инструкции производителя, применялся «TaqMan®SNP Genotyping Assays» 0,5 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II, по UNG и 9,5 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 10 минут, затем денатурацию при 95 °С – 15 секунд и отжиг при 60 °С – 1 минута в течение 49 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и VIC. Всем больным также проводили определение минимальной равновесной концентрации препарата в моче, взятой в утреннее время до приема препарата пока концентрация препарата минимальная, анализ мочи в объёме 2 мл переносили в стерильную пробирку, замораживали и хранили при температуре – 30 °С.

2.3. Методы интенсивной терапии

Все реанимационные пациенты получали терапию в строгом соответствии с российскими и международными рекомендациями по оказанию помощи пациентам с ОКС.

Все пациенты без наличия противопоказаний получали бета-блокаторы (бисопролол, в дозе от 5 мг до 20 мг в сутки или метопролол, в дозировке от 25 мг до 200 мг) перорально в течение 24 часов с момента развития ОКС. Пациентам с противопоказаниями к бета-блокаторам, особенно при наличии обструктивной болезни легких, при наличии показаний, таких как гипертония или постинфарктная стенокардия была подобрана терапия с антагонистами кальция (препараты, дозы).

Липидоснижающую терапию (Аторвастатин (20–80 мг), Розувастатин (20–80 мг)) в максимальных дозировках начинали как можно раньше. При

поступлении дозировка статинов увеличивалась у пациентов, принимающих их в не максимальной дозе, при отсутствии непереносимости высоких доз статинов. Целевым показателем ЛПНП является $< 1,8$ ммоль/л (< 70 мг/дл), или его снижение на 50 % от исходного уровня, если уровень ЛПНП составляет 1,8–3,5 ммоль/л. Нитроглицерин (с дозы 0,5–1,0 мг нитроглицерина в час (8–16 мкг/мин) внутривенно использовали в острый период с целью купирования симптомов постинфарктной стенокардии у пациентов с артериальной гипертензией или при сердечной недостаточности без артериальной гипотензии и инфаркта правого желудочка.

Терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (Эналаприл в дозе от 5 до 20 мг, Периндоприл в дозе от 4 мг до 8 мг) проводили пациентам с систолической дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточности, гипертонией или диабетом. Пациентам, которые не переносят иАПФ, назначили блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) (Лозартан в дозе от 25 мг до 200 мг, Валсартан от 40 мг до 160 мг).

Терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) назначали пациентам с дисфункцией левого желудочка ($\text{ФВЛЖ} \leq 40\%$) и сердечной недостаточностью после ИМпСТ, При использовании АМР соблюдали осторожность при почечной дисфункции (уровень креатинина > 221 ммоль/л (2,5 мг/дл) у мужчин и > 177 ммоль/л (2,0 мг/дл) у женщин), а также проводили регулярный контроль уровня сывороточного калия.

При проведении фармакокинетического исследования регистрировали АД, ЧСС. Перед выпиской больного выполняли контрольную ЭХО-КГ, тест шестиминутный ходьбы для верификации функционального класса хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН) и оценки эффективности терапии, путем измерения пройденного расстояния, которое способен пройти пациент в течение 6 мин. При этом до и после нагрузки регистрировали ЧСС, АД, ЧДД. Пациентов, преодолевших от 426 до 550 метров, относили к I ФК ХСН; преодолевших от 300 до 425 метров – к II ФК ХСН; преодолевших от 150 до 300 метров – к III ФК ХСН; преодолевших менее 150 метров – к IV ФК ХСН.

2.4. Методы статистической обработки

Полученные в ходе исследования данные архивировали с помощью персонального компьютера в среде Windows при помощи программы Microsoft Excel. Статистическую обработку выполняли методами параметрической (t критерий Стьюдента, критерий χ^2) и непараметрической статистики (метод Манна-Уитни, Уилкоксона, критерий Фишера) с помощью пакетов статистических программ Biostat, Statistica 6.0. Для оценки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Для оценки различий в сравниваемых группах использовали критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. При определении корреляционной зависимости использовали критерий Спирмена (r). Различия значений считали достоверными при уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТАМ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИСХОДЫ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

3.1. Клинические и лабораторные результаты исследования

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 46 пациентов (13 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет ($61,7 \pm 12,2$ лет). Половина больных (23 пациента) получали ДААТ аспирином и тикагрелором, вторая половина больных получала ДААТ аспирином и клопидогрелом.

Вошедшие в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ГРА. Как уже было указано в разделе «Материалы и методы» в группу с ГРА (группа I) включали пациентов с наличием LOF аллелей, определяющих замедленный и промежуточный метаболизм. Тогда как пациентов с нормальным метаболизмом и больных с LOF аллелями, обуславливающими быстрый метаболизм, определяли в группу без ГРА (группа II).

Общее количество пациентов с наличием генетической детерминированности и аллелей, отвечающих за быстрый или медленный метаболизм препарата – 32 пациента (69,6 %): 8 женщин (25 %) и 24 мужчины (75 %), возраст $59,66 \pm 12,76$ года. Среди этих больных комбинацию в виде аспирина и клопидогрела получали 16 пациентов (50 %), комбинацию в виде аспирина и тикагрелора – 16 пациентов (50 %). Учитывая наличие в этой группе пациентов с медленным и быстрым метаболизмом, были сформированы дополнительные подгруппы, отвечающие за медленный метаболизм препарата – I группа, где объединены пациенты с наличием аллелей с промежуточным и медленным метаболизмом и II группа, где объединены пациенты без генетической резистентности или с наличием быстрого метаболизма.

Группу I составил 21 пациент. Среди пациентов с клопидогрелом выделено 6 больных с промежуточным метаболизмом и наличием генов *CYP2C19*1/*2*, а также комбинации с *CYP2C19*2/*17*. Среди пациентов с тикагрелором было выявлено 8 пациентов в группе низкой активности препарата *SLCO1B1* с.521Т > С гетерозиготный вариант, 3 пациента с гомозиготным вариантом *SLCO1B1* с.521Т > С, и 3 пациента с наличием полиморфизма *CYP3A4*1G* и *CYP3A5*3*, 1 пациент с наличием полиморфизма *PEAR1* rs41273215 С > Т.

Группу II составили пациенты с наличием LOF аллелей – 25 человек (54,3 %) возраст $66 \pm 2,58$ года. Быстрый метаболизм (ген *CYP2C19*1/*17*) и сверхбыстрый метаболизм (ген *CYP2C19*17/*17*) был выявлен у 8 пациентов с тикагрелором, у 11 пациентов был выявлен нормальный метаболизм. Среди пациентов с клопидогрелом нормальный метаболизм был выявлен у 6 пациентов.

В группах выявлено значимое отличие по возрасту, I группу составили более молодые пациенты с уровнем достоверности ($p = 0,03$) (рисунок 4).

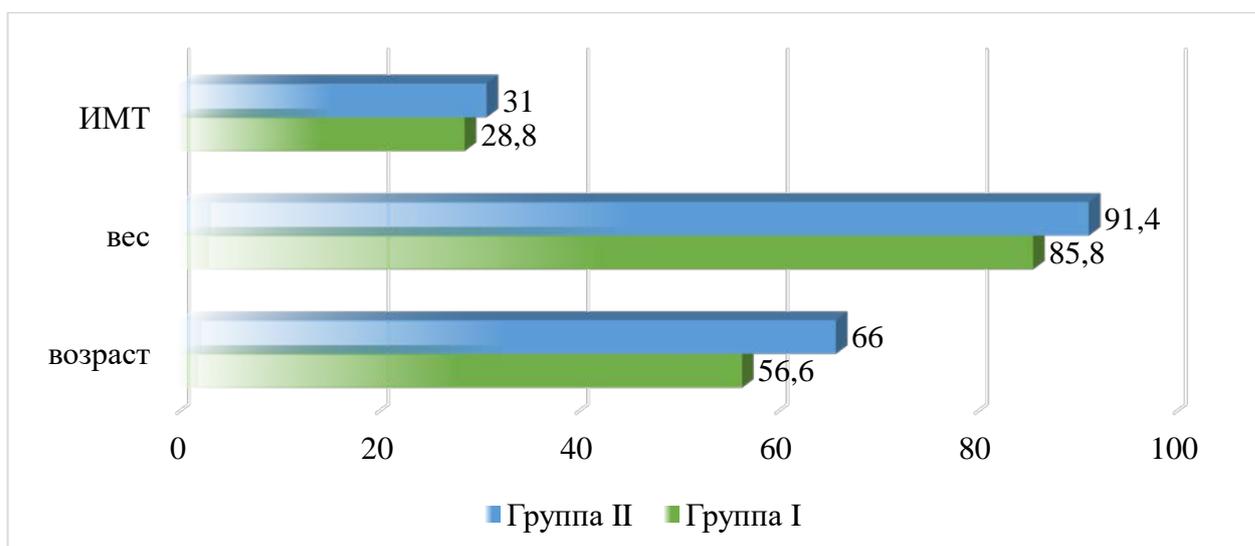


Рисунок 4 – Характеристика пациентов, вошедших в исследование (возраст, лет; масса тела, кг; ИМТ в у.е.)

Группы не отличались по тяжести состояния, по времени от момента госпитализации до выполнения ЧКВ и начала приема антиагрегантной терапии. Группы не отличались по частоте использования тикагрелора, который применяли у 50 % пациентов группы I и у 50 % группы II (таблица 6).

Таблица 6 – Данные и характеристики групп при поступлении в ОРИТ (исследовательская точка 1)

Показатель	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	p
Возраст, лет (ср. ± ст.откл.)	56,6 ± 11,7	66 ± 12,4	0,03
Вес, кг (ср. ± ст.откл.)	85,8 ± 15,3	91,4 ± 25,2	0,6
ИМТ (ср. ± ст.откл.)	28,8 ± 4,7	31 ± 5,9	0,13
Время от начала заболевания до госпитализации, мин (ср. ± ст.откл.)	496,2 ± 619,9	458,7 ± 537,3	0,7
Время от госпитализации до выполнения КАГ (ср. ± ст.откл.)	78,1 ± 94	59,3 ± 44,7	0,7
Болевой синдром > 12 часов, n (%)	4 (19 %)	5 (20 %)	0,4
Болевой синдром < 12 часов, n (%)	17 (81 %)	20 (80 %)	0,6
Время до начала ДААТ (ср. ± ст.откл.)	719,2 ± 417,6	818,95 ± 503,4	0,6
Аспирин + Тикагрелор, n (%)	16 (76,2 %)	7 (28 %)	0,4
Один ген резистентности к тикагрелору	12 (75 %)		
Два гена резистентности к тикагрелору	4 (25 %)		
Аспирин + клопидогрел, n (%)	5 (23,8 %)	18 (72 %)	0,9
Один ген резистентности к клопидогрелу	5 (100 %)	4 (22 %)	0,1
Два гена резистентности к клопидогрелу		2 (11 %)	

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронарная ангиография

В группе I, 7 пациентов получали тикагрелор, 18 клопидогрел.

Среди пациентов, получавших тикагрелор, один ген резистентности был выявлен в 12 (75 %) наблюдениях, два гена резистентности – в 4 (25 %) наблюдениях.

Среди пациентов, получавших клопидогрел, один ген резистентности был выявлен в 9 (39 %) наблюдениях, два гена резистентности – в 2 (11 %) наблюдениях (рисунок 5).

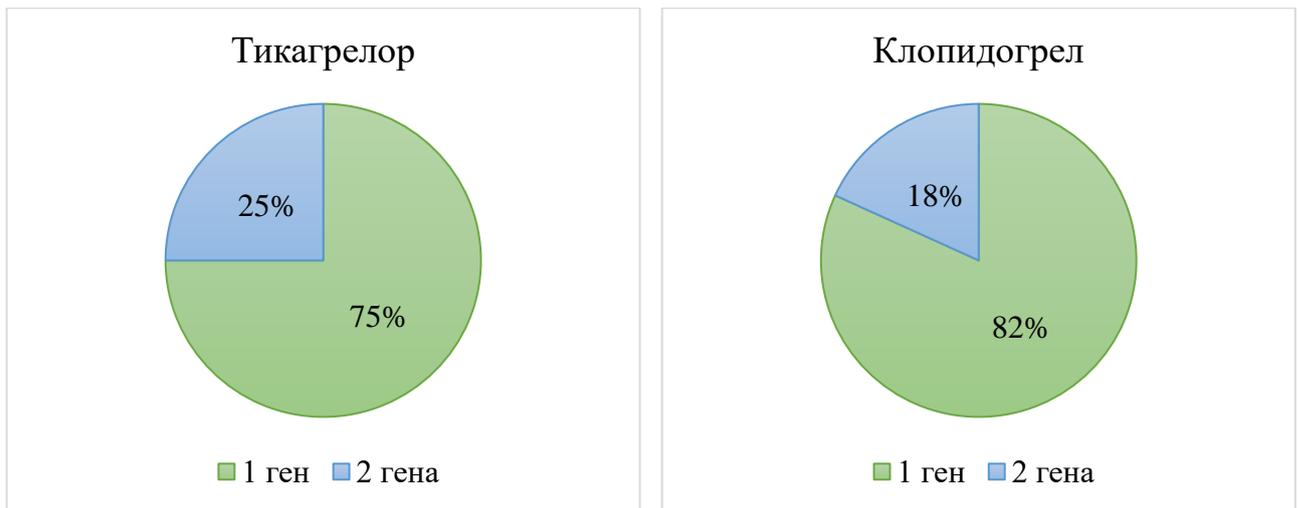


Рисунок 5 – Доля пациентов, имеющих один или два алелля, отвечающих за медленный метаболизм

Более, чем в половине наблюдений в обеих группах инфаркт был передним, и группы не отличались по этому показателю (рисунок 6).



Рисунок 6 – Локализация инфаркта миокарда структура ИМ по локализации, %

Наиболее редким вариантом повреждения коронарного русла в обеих группах было трехсосудистое повреждение. При этом доли одно- и двусосудистого повреждения коронарного русла в группах достоверно не отличились (рисунок 7).

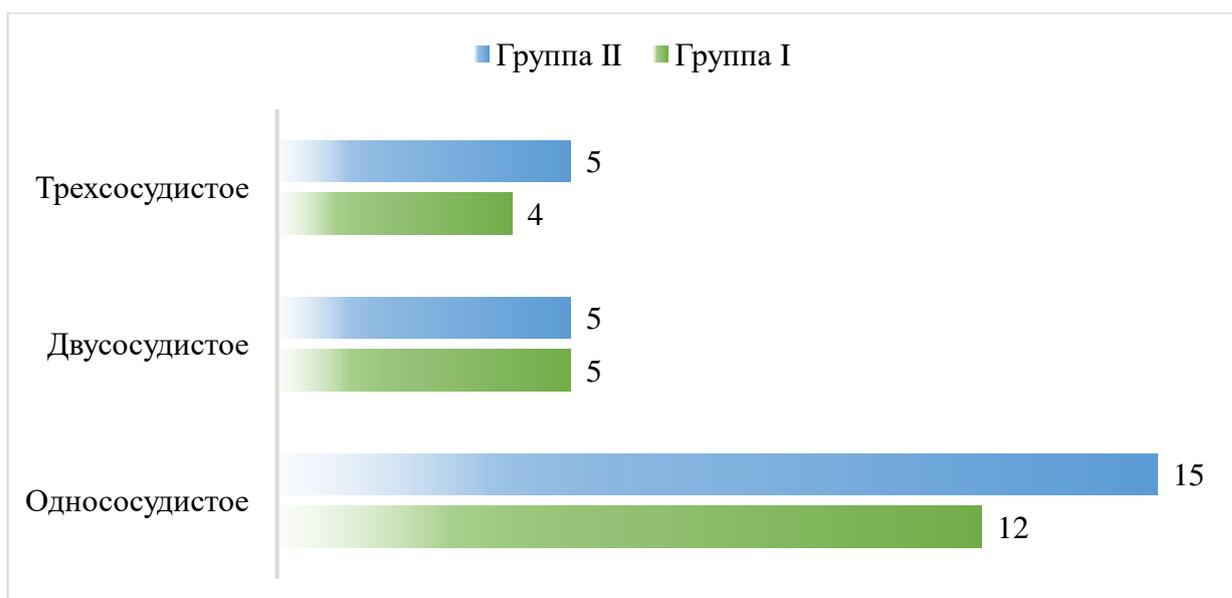


Рисунок 7 – Выраженность повреждения коронарного русла

Повреждение ИСА чаще было многоуровневым, встречавшееся у 52 % и 36 % пациентов в группе I и II, соответственно. Группы не отличались по этому показателю. В большинстве наблюдений (92 %) во второй группе было достигнуто полное восстановление магистрального коронарного кровотока (TIMI-3), а в первой группе полное восстановления магистрального кровотока (TIMI-3) было достигнуто только у 57 %, тогда как неполное восстановление кровотока (TIMI-2) было в 43 % наблюдений (таблица 7).

Таблица 7 – Локализация инфаркта миокарда, выраженность повреждения коронарного русла и степень восстановления кровотока

Показатель	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	p
1	2	3	4
Передняя локализация ИМ n (%)	13 (62 %)	15 (60 %)	0,6
Задняя и нижняя локализация ИМ n (%)	8 (38 %)	10 (40 %)	0,6
Однососудистое повреждение КР n (%)	12 (57 %)	15(60 %)	0,5
Двусосудистое повреждение КР n (%)	5 (24 %)	5 (20 %)	0,8
Трехсосудистое повреждение КР n (%)	4 (19 %)	5 (20 %)	0,7
Проксимальное повреждение ИСА n (%)	9 (43 %)	14 (56 %)	0,57

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
Дистальное повреждение ИСА n (%)	1 (5 %)	2 (8 %)	0,57
Многоуровневое повреждение ИСА n (%)	11 (52 %)	9 (36 %)	0,8
Восстановление кровотока, ТИМІ-2 n (%)	9 (43 %)	2 (8 %)	0,07
Восстановление кровотока, ТИМІ-3 n (%)	12 (57 %)	23 (92 %)	0,07
Вазопрессорная/инотропная поддержка n (%)	0	1 (4 %)	0,4
Риск летального исхода по шкале ТИМІ (ср±ст.откл.)	3,8 ± 1,8	3,9 ± 2	0,8
30-дневный риск смерти (%) (ср.±ст.откл.)	8,2 ± 6	9,2 ± 7,3	0,8

Примечание: ИМ – инфаркт миокарда; КР – коронарное русло; ИСА – инфаркт-связанная артерия.

Несмотря на то, что межгрупповые отличия по уровню восстановления коронарного кровотока не достигли уровня достоверности ($p = 0,07$), была выявлена очевидная тенденция, свидетельствующая о связи между наличием ГРА и неполным восстановлением коронарного кровотока в бассейне ИСА после выполнения ЧКВ. Группы не отличались по риску развития летального исхода, и процентному соотношению 30-дневного риска смерти, оцениваемого во второй исследовательской точке (72 часа после начала заболевания) по шкале ТИМІ (рисунок 8). Несмотря на отсутствие достоверных межгрупповых отличий, риск смерти в группе с наличием факторов ГРА был выше.

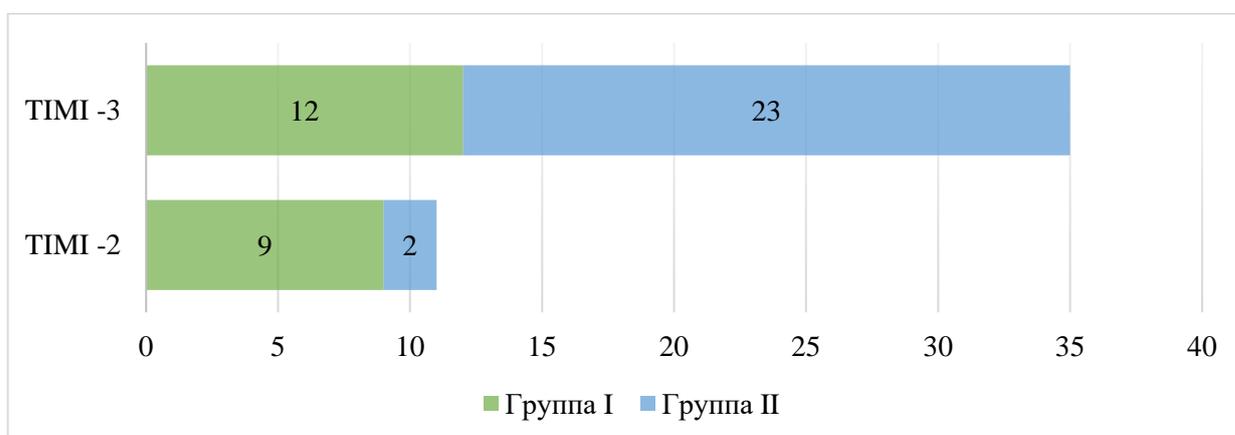


Рисунок 8 – Уровень восстановления коронарного кровотока

ФВ левого желудочка, оцениваемая на первой и третьей исследовательской точке (1 и 6 сутки от момента заболевания, соответственно), была незначительно снижена в обеих группах и возрастала в динамике к 6 суткам (рисунок 9).

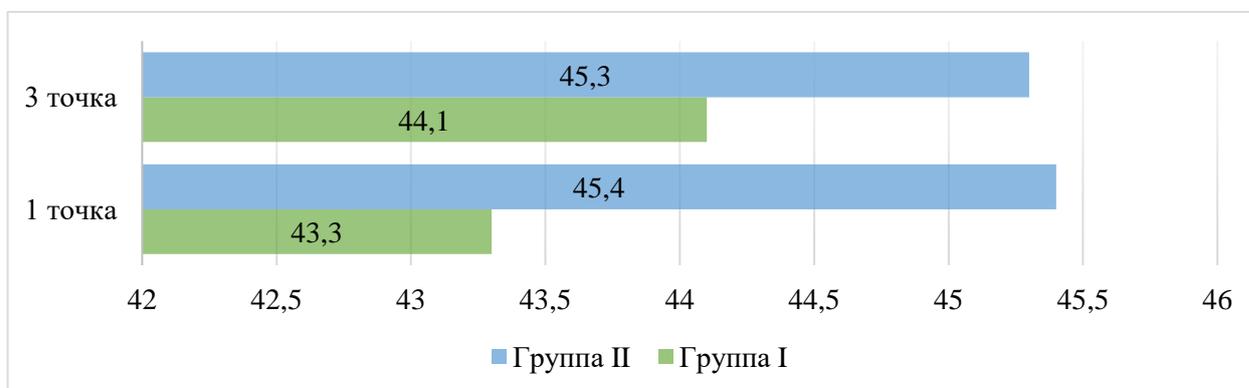


Рисунок 9 – Фракция выброса левого желудочка на первой и третьей исследовательской точке (1 и 6 сутки от момента заболевания)

Межгрупповых отличий выявлено не было. Замедленная эволюция сегмента ST с его снижением менее 70 % через час после стентирования также достоверно не отличалась в группах (таблица 8).

Таблица 8 – Фракция выброса левого желудочка на первой и третьей исследовательской точке (1 и 6 сутки от момента заболевания) и данные динамики ЭКГ

Показатель	Исследовательская точка 1 (1 сут от начала заболевания)			Исследовательская точка 3 (6 сутки после начала заболевания)		
	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	p	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	p
ФВ, % (ср. ± ст. откл.)	43,3 ± 8	44,1 ± 5,7	0,6	45,4 ± 7,5	45,3 ± 6	0,7
Эволюция ST спустя 1 час после ЧКВ < 70 %, n (%)	13 (62 %)	19 (76 %)	0,6			

Примечание: ФВ – фракция выброса; ср – среднее; ст. откл. – стандартное отклонение, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

Группы не имели значительных различий в количестве и диаметре имплантированных стентов, а также по длине стентированного сегмента коронарной артерии (таблица 9).

Таблица 9 – Данные выполненного коронарного вмешательства

Показатель	Исследовательская точка 1 (1 сут от начала заболевания)		
	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	P
Имплантация 1 коронарного стента, n (%)	7 (33,3 %)	13 (52 %)	0,5
Имплантация 2 коронарных стентов, n (%)	10 (47,6 %)	7 (28 %)	0,4
Имплантация 3 и более коронарных стентов, n (%)	3 (14,3 %)	3 (12 %)	0,8
Отсутствие стента, n (%)	1 (4,8 %)	2 (8 %)	0,8
Диаметр стента до 2,5 мм, n (%)	3 (14,3 %)	9 (36 %)	0,4
Диаметр стента 2,5 и больше мм, n (%)	17 (81 %)	16 (64 %)	0,2
Длина стентированного сегмента <30 мм, n (%)	17 (81 %)	19 (76 %)	0,6
Длина стентированного сегмента >30 мм, n (%)	3 (14,3 %)	6 (24 %)	0,4
Интраоперационное использование ингибитора Пв/Ша, n (%)	13 (62 %)	10 (40 %)	0,11

Несмотря на отличие в количестве имплантируемых стентов в группах, в первой группе отмечалась тенденция с имплантацией одного стента, когда во второй группе больше случаев установки двух стентов, статистически значимых различий между группами не выявлено (рисунок 10).

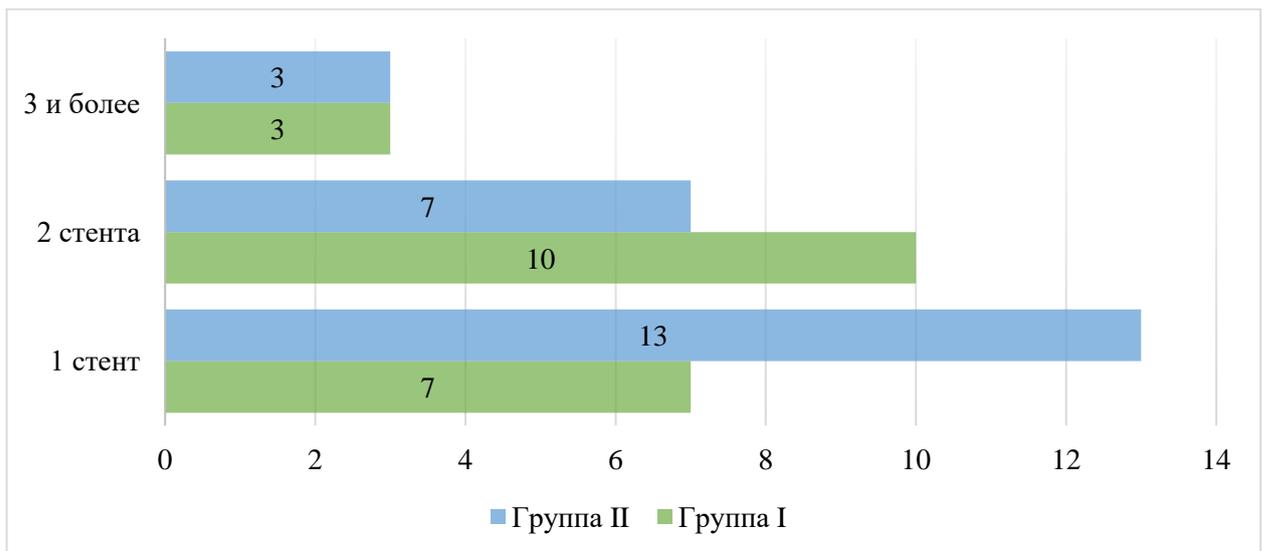


Рисунок 10 – Количество имплантирующихся стентов

Данные традиционной коагулограммы, РОТЭМ и агрегометрии в динамике (контрольные точки 1, 2, 3) приведены в таблицах 12 и 13. Группы не отличались по уровню традиционных коагулологических параметров на всех трех исследовательских точках (таблица 10).

Таблица 10 – Данные традиционной коагулограммы и уровня тромбоцитов в трех контрольных точках

Показатель	Исследовательская точка 1 (ср. ± ст. откл.)			Исследовательская точка 2 (ср. ± ст. откл.)			Исследовательская точка 3 (ср. ± ст. откл.)		
	Группа I (n=21)	Группа II (n=25)	p	Группа I (n=21)	Группа II (n=25)	p	Группа I (n=24)	Группа II (n=22)	p
Д-димер, мг/л	1,4±1	1±0,6	0,4	1,3±0,8	1,9±4,6	0,5	1,6±1,4	1,6±2,4	0,8
Тромбоциты, тыс./мкл	232,7±43,7	241,8±71,8	1	215,3±56,7	251,5±98,8	0,15	229,8±33,3	264,6±132,1	1
АЧТВ, сек	30,6±15,4	38,2±32,4	0,5	28±5,6	27±4,6	1	28,5±6,7	24,8±1,9	1
ТВ, сек	20±3,5	20±4,2	1	18±1,4	16,8±5,1	0,8	16,5±3,5	17,5±2,5	0,7
ФГ, г/л	4,4±1,4	3,7±1,1	0,6	5,3±1,3	5±1,3	1	5±1,3	4,8±1,4	0,8
МНО	1,1±0,1	1,1±0,3	0,9	1,1±0,2	1,2±0,6	0,8	1,1±0,1	1,1±0,4	0,9
Антитромбин III	118,5±21,9	101,8±14	0,5	109,4±11,5	102,5±5	0,4	104,4±9,2	103,8±11,7	0,7
Гемоглобин	149,2±17,8	139,9±19	0,1	139,5±18	140,9±19,6	0,9	152,3±23,3	150,2±19,4	1

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение

Сравнительный анализ показателей традиционной коагулограммы на каждой исследовательской точке не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами (рисунок 11).

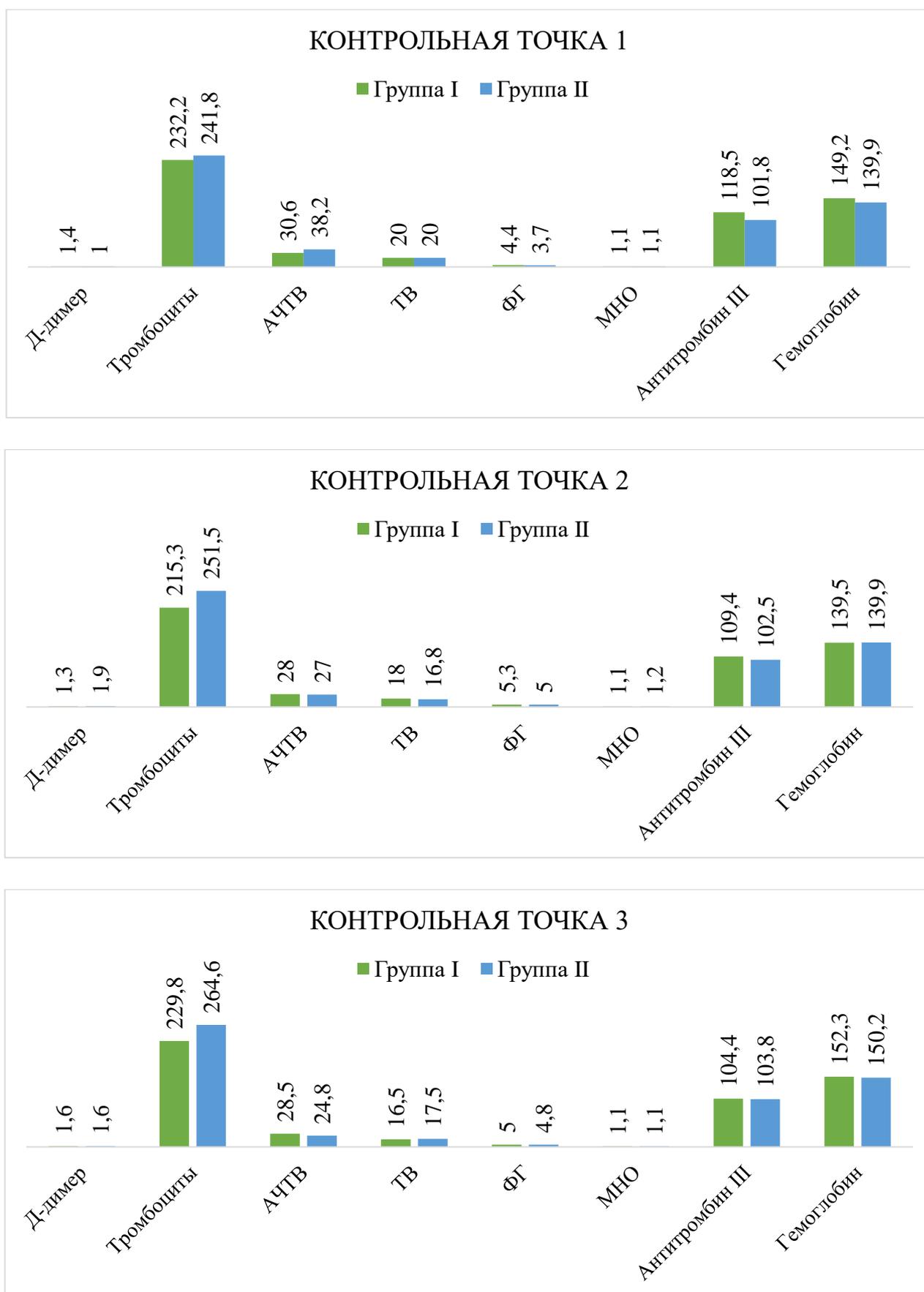


Рисунок 11 – Сравнение традиционной коагулограммы и уровня тромбоцитов в трех контрольных точках

По данным агрегометрии в обеих группах выявлено снижение агрегации тромбоцитов ниже референсных значений в каждой исследовательской точке (рисунок 12).

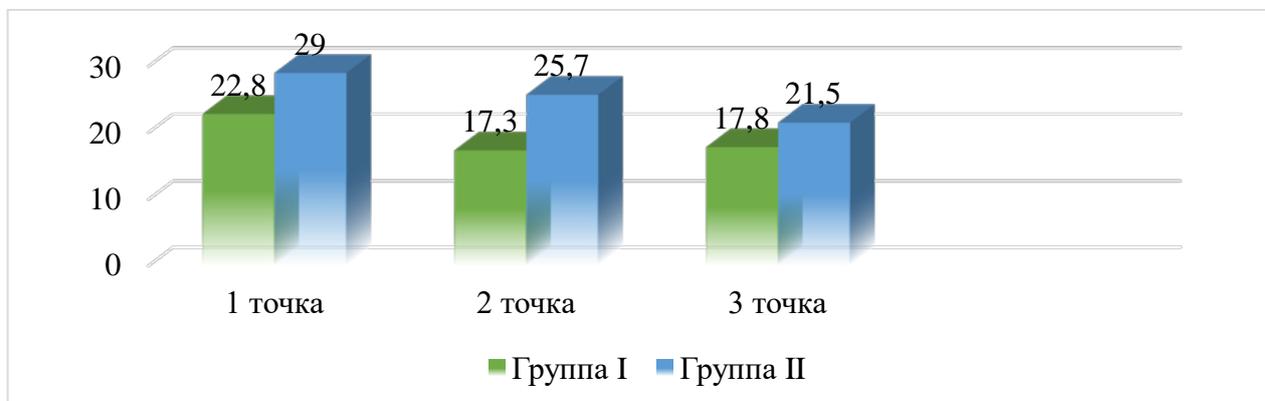


Рисунок 12 – Агрегация тромбоцитов

На первой исследовательской точке межгрупповых отличий выявлено не было, однако, группы стали достоверно отличаться на второй и третьей исследовательской точке. Это произошло вследствие дальнейшего снижения агрегации тромбоцитов в группе II, которые достигали минимальных значений на третьей исследовательской точке. В группе I отмечалось снижение агрегации на второй исследовательской точке, однако на третьей точке динамика к снижению агрегации не наблюдалась, агрегация оставалась стабильно сниженной (таблица 11).

Таблица 11 – Данные РОТЭМ и агрегометрии в трех контрольных точках

Показатель	Исследовательская точка 1 (ср. ± ст. откл.)			Исследовательская точка 2 (ср. ± ст. откл.)			Исследовательская точка 3 (ср. ± ст. откл.)		
	Группа I (n=21)	Группа II (n=25)	p	Группа I (n=21)	Группа II (n=25)	p	Группа I (n=21)	Группа II (n=25)	p
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
INTEM									
СТ сек	226,1±80	212,2±64,2	0,8	206,7±44,1	199,9±33,3	0,9	208,7±48,2	210,6±35,6	0,8
CFT сек	88,8±26	82,6±29	0,3	74,2±20,6	66,8±16,9	0,14	80,2±17,6	65,9±19,4	0,014
MCF мм	62,2±5,3	65±7,7	0,3	65,6±4,7	66,6±5	0,4	66,5±9,5	68,4±4,5	0,015

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A10 мм	56±6,1	57,2 ±7	0,6	59,7±5,5	60,6±6,4	0,6	58,9±6,7	62,6±5,7	0,033
PC Samp мм	45,1±4,2	45,4±4,4	0,9	42,2±7,3	43,7±4,6	0,6	42,7±6,4	44,1±7,1	0,4
EXTEM									
CT сек	72,3±20,2	80,7±26,6	0,2	92±53,3	76,6±24,2	0,6	86,7±29,1	75,2±16,2	0,7
CFT сек	91,8±37,9	77,7±23,5	0,4	78,3±27,6	70,1±18,4	0,5	75,7±20,4	61,2±16,8	0,03
MCF мм	65±6,4	66,2±5	0,5	66,1±7,4	68,7±5,5	0,2	67,6±5,4	70,3±4,7	0,11
A10 мм	56,3±7,8	59,2±6,5	0,2	60±6,4	62,7±6,2	0,3	61,1±6,7	64,7±5,8	0,11
Агрегометрия									
Агрегация тромбоцитов	22,8 ±15,8	29±20,7	0,4	17,3±7,3	25,7±13,2	0,14	17,8±11,6	21,5±14,2	0,5

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение

Обращают на себя внимание данные ROTЭМ. В частности, показатель, отражающий состояние тромбоцитарного звена гемостаза – CFT-INTEM, CFT-EXTEM (время образования сгустка) динамично снижался в каждой исследовательской точке со статистически значимым отличием между группами ($p = 0,014$ и $p = 0,03$, соответственно) (рисунки 13, 14).

Время образования сгустка сокращалось с момента приема ДААТ на момент поступления пациента в отделение реанимации до 6 суток нахождения в профильном отделении.

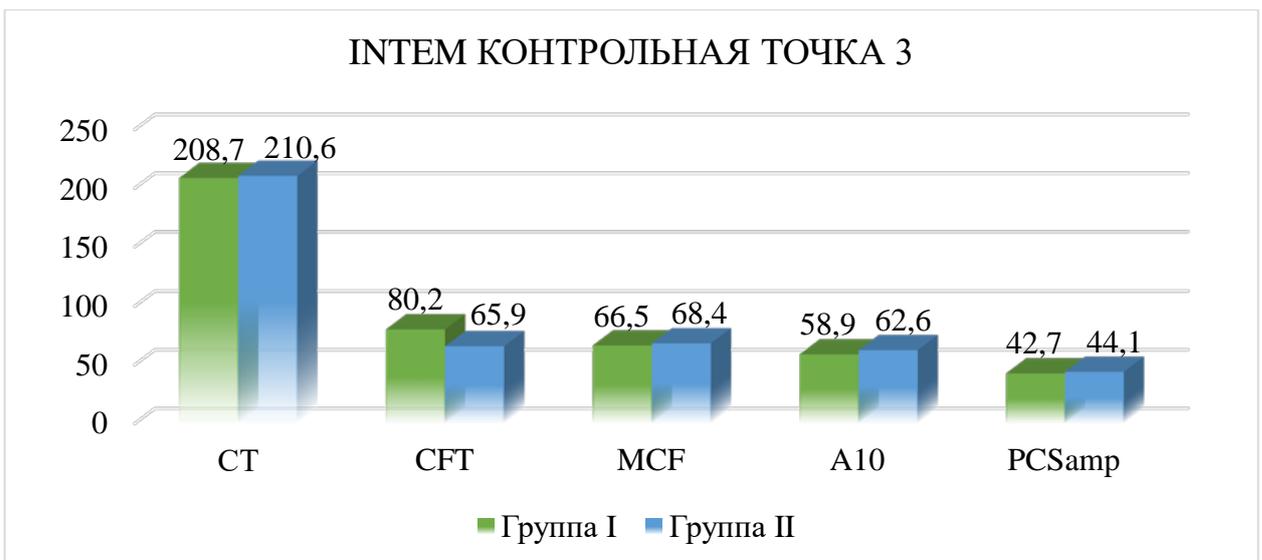
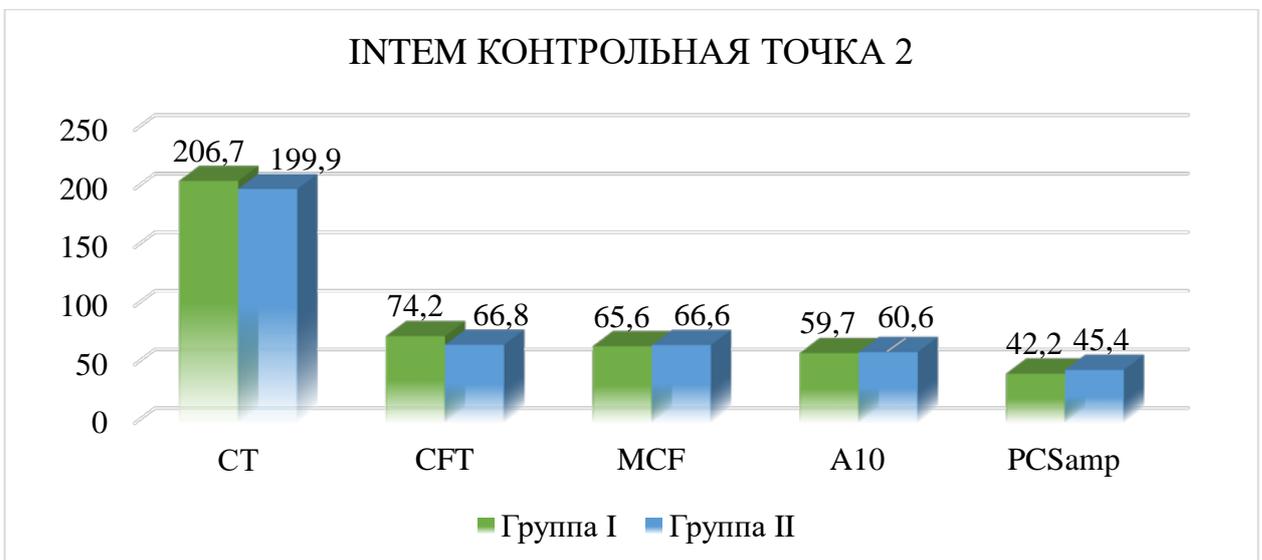
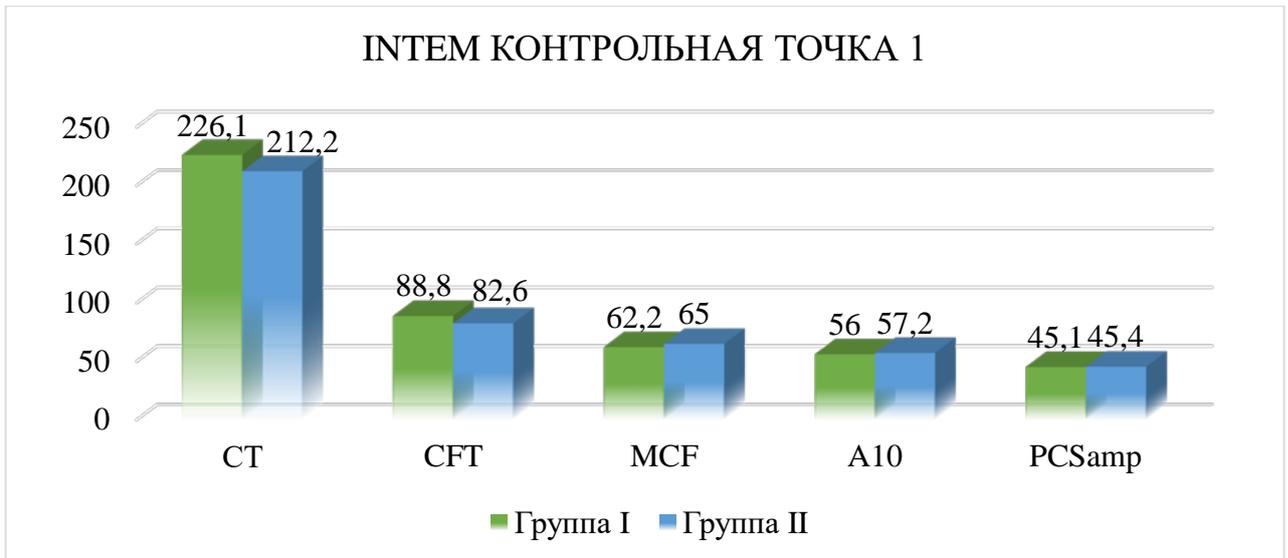


Рисунок 13 – Сравнение ИНТЕМ

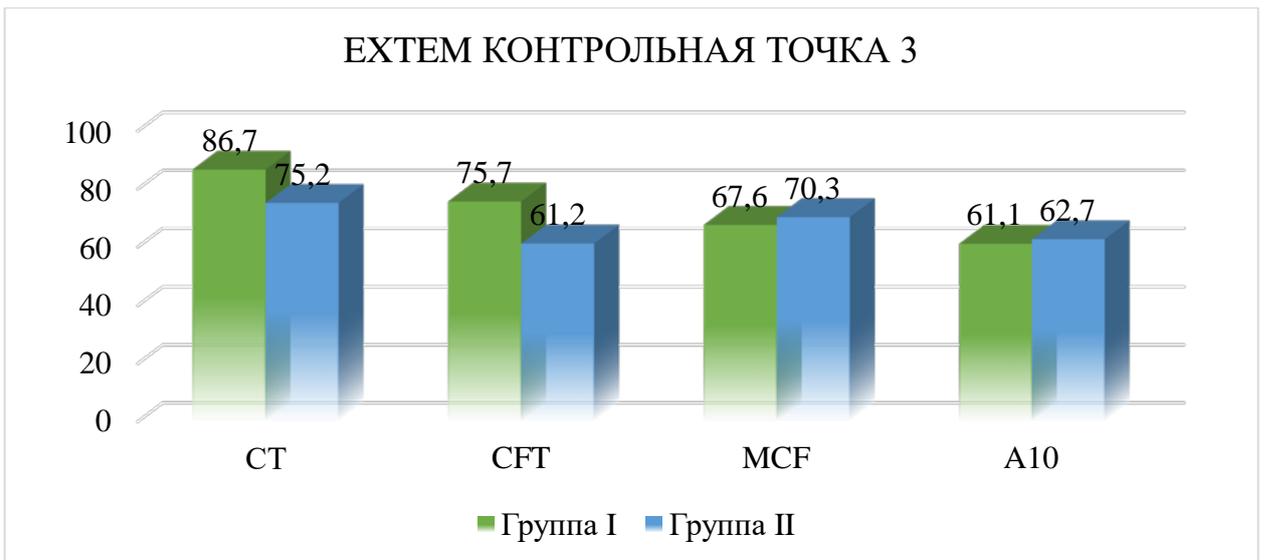
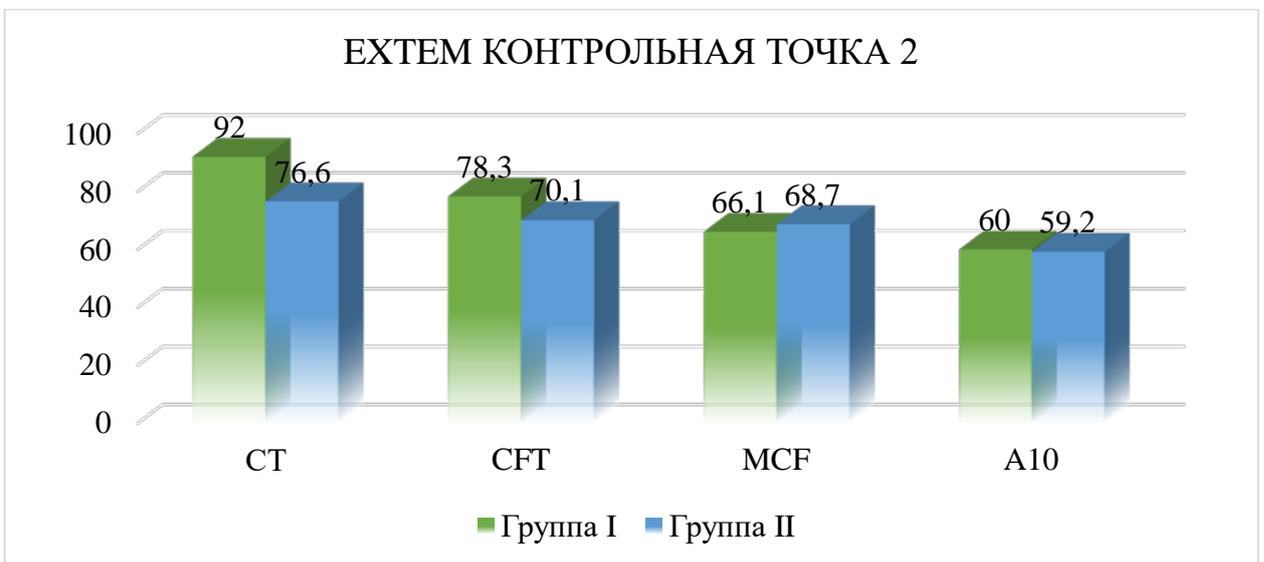
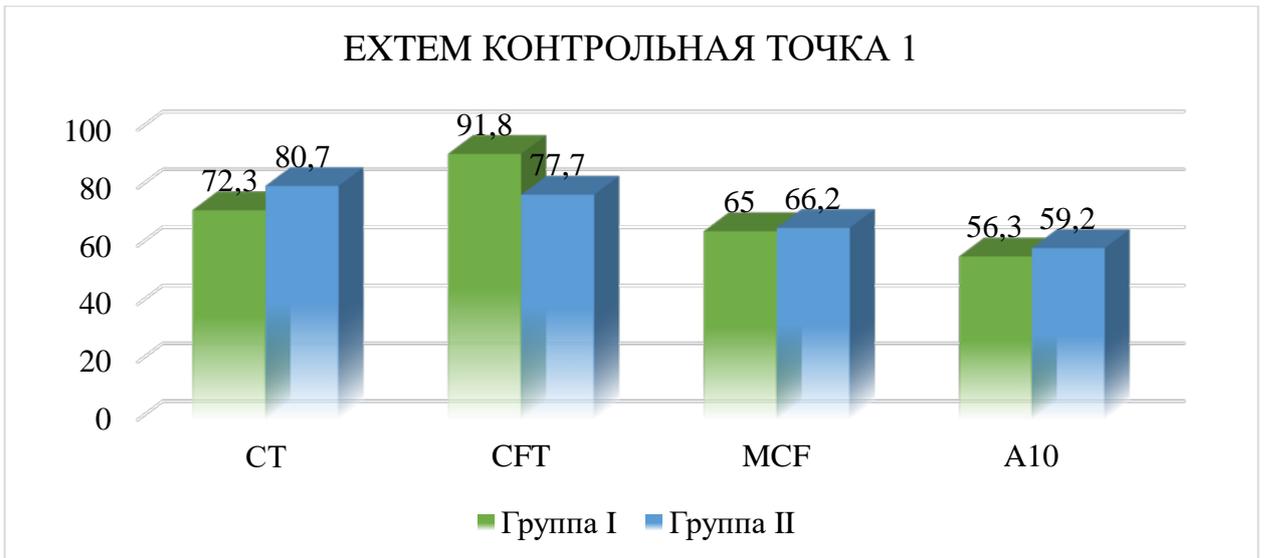


Рисунок 14 – Сравнение ЕХТЕМ

Группы не отличались по длительности пребывания пациентов в ПИТ и в клинике в целом (таблица 12). В группе I к моменту выписки из стационара были выявлены аневризмы левого желудочка у 4 (19%) пациентов, что было достоверно выше по сравнению с группой II ($p = 0,037$). Летальных исходов не было ни в одной из групп, все пациенты были выписаны домой для дальнейшего амбулаторного лечения.

Таблица 12 – Длительность пребывания в ПИТ, клинике, исходы заболевания

Показатель	Группа I (n = 21)	Группа II (n = 25)	P
Длительность пребывания в ПИТ, сутки, (ср.±ст. откл.)	3,9 ± 1,35	4 ± 0,9	0,6
Длительность госпитализации, сутки (ср.±ст. откл)	11,1 ± 1,7	11 ± 1,7	0,8
ВАБК, n (%)	2 (4 %)	0	0,2
Сформировавшаяся за время госпитализации аневризма ЛЖ	4 (19 %)	0	0,037
Летальность	0	0	

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение, ЛЖ – левый желудочек, ПИТ – палата интенсивной терапии, ВАБК – внутривенная контрастирование.

Аневризма ЛЖ в группе I формировалась исключительно у пациентов с неполным восстановлением кровотока (TIMI-2) (рисунок 15).

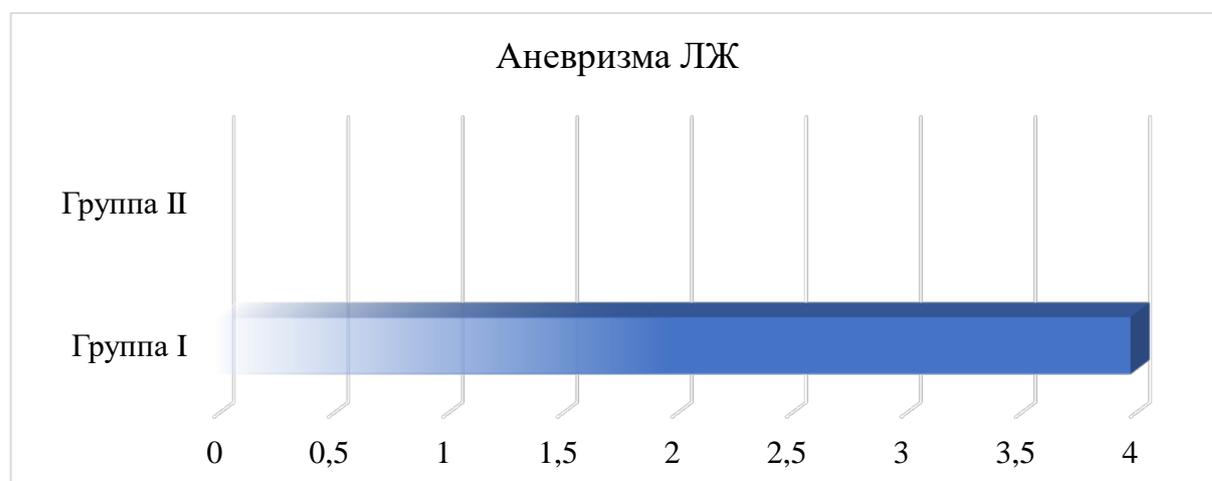


Рисунок 15 – Сформировавшаяся за время госпитализации аневризма ЛЖ, ед.

Были проанализированы ЭХО- и электрокардиографические данные пациентов с ТИМІ-2 в обеих группах (таблица 13). В группе с ГРА аневризма ЛЖ формировалась у 44 % с ТИМІ-2, тогда как в группе без ГРА у пациентов с ТИМІ-2 аневризма ЛЖ не формировалась. Эти отличия достигли уровня высокой достоверности ($p = 0,002$). Отличия по частоте формирования аневризмы обусловлены тем, что в группе без ГРА ТИМІ-2 было выявлено у двух пациентов с задней локализацией инфаркта миокарда, при которой аневризма ЛЖ формируется редко.

Таблица 13 – Характеристика пациентов с неполным восстановлением кровотока (ТИМІ-2) в группах

Показатель	Исследовательская точка 1 (1 сут от начала заболевания)		
	Группа I ТИМІ-2 (n = 9)	Группа II ТИМІ-2 (n = 2)	p
Аневризма ЛЖ, n (%)	4 (44 %)	0	0,002
Передняя стенка ЛЖ, n (%)	6 (67 %)	1	0,5
Задняя стенка ЛЖ n (%)	3 (33 %)	1 (50 %)	0,7
Гипо-, акинез миокарда на момент поступления n (%)	8 (89 %)	2 (100 %)	0,3
Гипо-, акинез миокарда после ЧКВ, n (%)	8 (89 %)	2 (100 %)	0,3
Степень эволюции ST < 70 %, n (%)	7 (77,8 %)	2 (100 %)	0,4

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

У пациентов с ГРА ЭХО-кардиографически чаще определяли зоны гипо-, акинезов миокарда как при поступлении, так и после выполненного ЧКВ Степень эволюции сегмента ST менее 70 % в этой группе пациентов была также чаще по сравнению с группой без ГРА, однако, отличия не достигли уровня статистической значимости (таблица 13). Также следует отметить, что в группе с ГРА была выявлена статистически отчетливая тенденция к более частому наличию зон гипо-, акинезов миокарда при поступлении пациентов в клинику.

3.2 Клинические наблюдения, иллюстрирующие группы пациентов

3.2.1. Клиническое наблюдение №1

Пациент М. 75 лет, с атеросклерозом коронарных артерий, гипертонической болезнью, заболел остро, возникла давящая боль в области грудины, в связи с чем была вызвана СМП. От момента возникновения загрудинной боли до момента госпитализации в НИИ СП им Н.В. Склифосовского прошло 90 мин. Бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе пациенту был внутримышечно введен Морфин, 10 мг, энтерально – Аспирин, 300 мг и Клопидогрел, 600 мг.

При поступлении состояние пациента тяжелое. Сознание ясное, правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, цианоз отсутствует. Дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 17 в минуту, сатурация на воздухе 98 %. Гемодинамические показатели стабильные. По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС = 87 ударов в минуту, подъем сегмента ST в области передне-перегородочной стенки (V2–V6), с реципрокными изменениями по нижней стенке левого желудочка. Через 27 минут с момента поступления пациент был передан в рентгеноперационную. При КАГ выявлено двухсосудитое поражение коронарного русла – окклюзия ПМЖВ и ОВ. Была выполнена механическая реваскуляризация и стентирование инфаркт связанной артерии – ПМЖВ. Антеградный кровоток TIMI II. При выполнении ЭХО-КГ после ЧКВ отмечается снижение ФВ до 38 % и гипокинез передне-перегородочной области ЛЖ.

По данным лабораторной диагностики РОТЭМ в 1 исследовательской точке была выявлена нормакоагуляция по всем звеньям гемостаза. По данным стандартной коагулограммы уровень АЧТВ 24,2 сек, ТВ 24 сек, ФГ 3,42 г/л (рисунок 16).

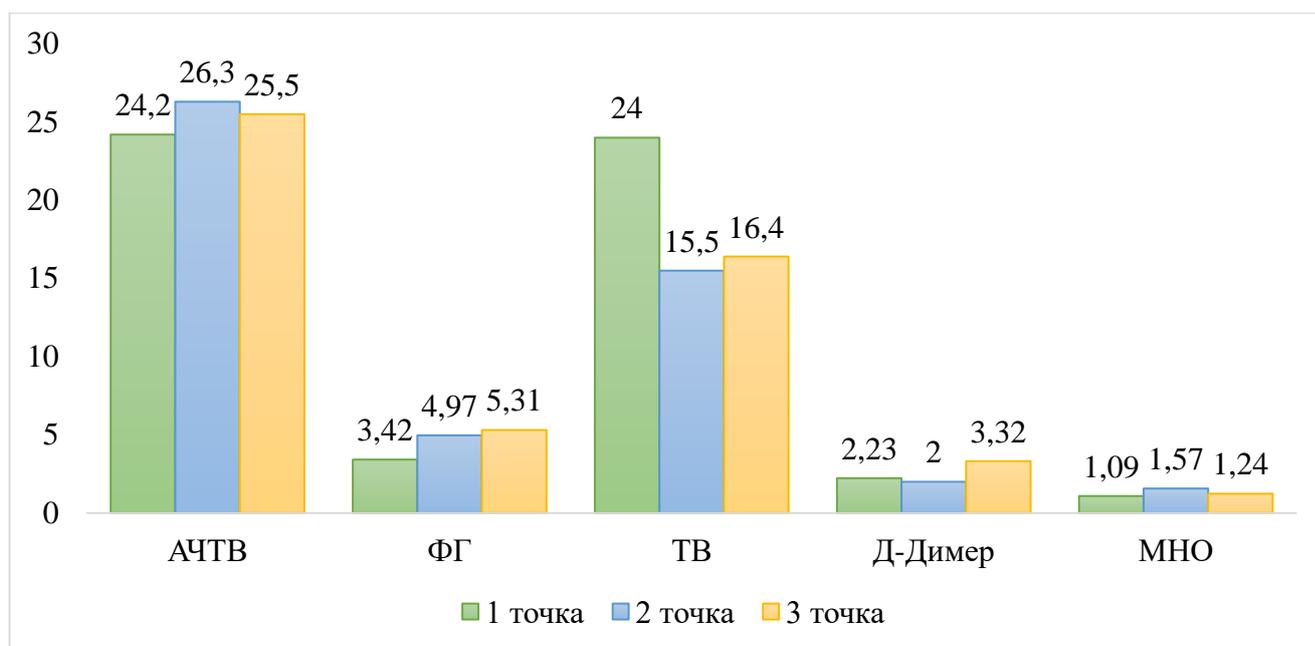


Рисунок 16 – Данные агрегометрии

На фоне выполненного вмешательства пациенту была назначена ДААТ в комбинации: аспирин и тикагрелора. На третьи и шестые сутки наблюдения проведена оценка генетических маркеров, анализов коагуляции РОТЭМ, стандартная коагулограмма и агрегация тромбоцитов, 2 и 3 исследовательская точка, соответственно.

По данным генетического анализа у пациента отмечается наличие факторов генетической резистентности в гене *SLCO1B1* T521C (rs4149056), вид данного гомозиготного аллеля СС рассматривается как медленный метаболизатор – ММ.

За время наблюдения пациента отмечалась положительная динамика. Учитывая объем ИМ, объем поражения коронарного русла, нарушения ритма в виде частой желудочковой экстрасистолии, время нахождения в ПИТ составило 6 суток, общее время нахождения в НИИ – 14 суток. С целью оценки динамики сократительной способности миокарда на 6 сутки пациенту выполнено ЭХО-КГ, ФВ 31 %, отрицательная динамика в виде дискинеза в области передне-перегородочной стенки, с формированием аневризмы верхушки ЛЖ.

Описанный клинический случай иллюстрирует, что у пациента с наличием генетической детерминированности, с наличием аллелей, отвечающих за

медленный метаболизм препарата, по данным стандартной коагулограммы показатели в пределах референсных значений, отмечается нормокоагуляция, однако по данным РОТЭМ, по данным СТ-EXTEM обращает на себя внимание постепенное нарастание показателей в динамике на фоне приема ДААТ, от 73 до 167 на 6 сутки от момента поступления (рисунок 17). Несмотря на лабораторные данные и минимальное время до момента вмешательства, у пациента по данным ЭХО-КГ отмечается формирование аневризмы ЛЖ.

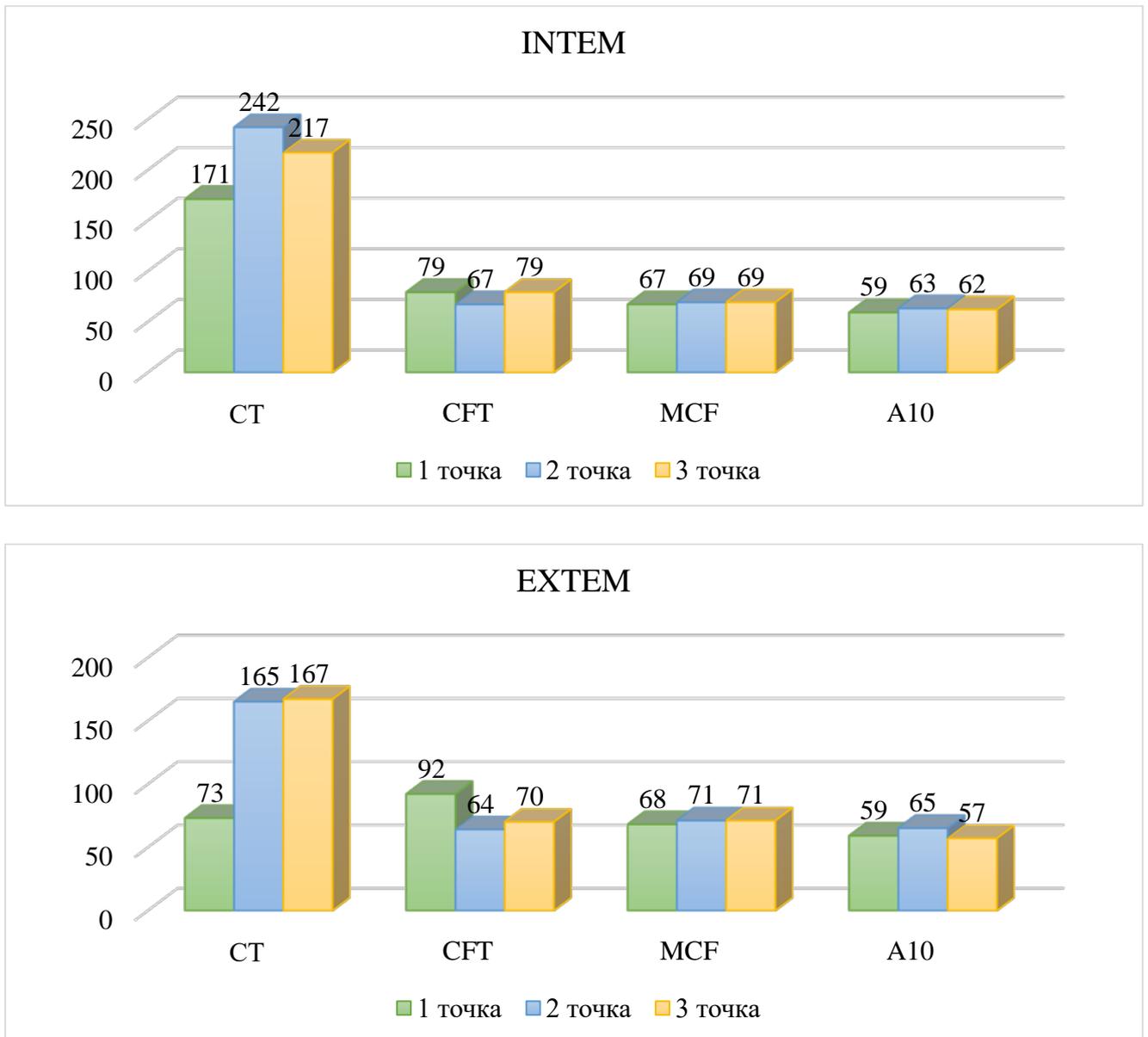


Рисунок 17 – Данные РОТЭМ

3.2.2. Клиническое наблюдение №2

Без аневризмы ЛЖ

Пациент К. 41 лет, с сахарным диабетом 2 типа, гипертонической болезнью, заболел остро, возникла давящая боль в области грудины, в связи с чем была вызвана СМП. От момента возникновения загрудинной боли до момента госпитализации в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского прошло 1530 мин. Бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе пациенту был внутримышечно введен Морфин, 10 мг, энтерально – Аспирин, 300 мг и Клопидогрел, 600 мг.

При поступлении состояние пациента тяжелое. Сознание ясное, правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, цианоз отсутствует. Дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений – 22 в минуту, сатурация на воздухе 96 %. Гемодинамические показатели стабильные. По данным ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС = 114 ударов в минуту, подъем сегмента ST в области передне-перегородочной, боковой стенки (V2–V6), с реципрокными изменениями по нижней стенке левого желудочка. Через 34 минуты с момента поступления пациент был передан в рентгеноперационную. При КАГ выявлено однососудистое поражение коронарного русла – окклюзия ПМЖВ. Была выполнена механическая реваскуляризация и стентирование инфаркт связанной артерии – ПМЖВ. Антеградный кровоток TIMI II. При выполнении ЭХО-КГ после ЧКВ отмечается снижение ФВ до 27 % и гипоакинез передне-перегородочной области ЛЖ.

По данным лабораторной диагностики РОТЭМ в 1 исследовательской точке была выявлена нормакоагуляция по всем звенам гемостаза. По данным стандартной коагулограммы уровень АЧТВ 24,6 сек, ТВ 16,1 сек, ФГ 6,1 г/л (рисунок 18). На фоне выполненного вмешательства пациенту была назначена ДААТ в комбинации: аспирин и тикагрелора. На третье и шестые сутки наблюдения проведена оценка генетических маркеров, анализов коагуляции РОТЭМ, стандартная коагулограмма и агрегация тромбоцитов, 2 и 3 исследовательская точка соответственно.

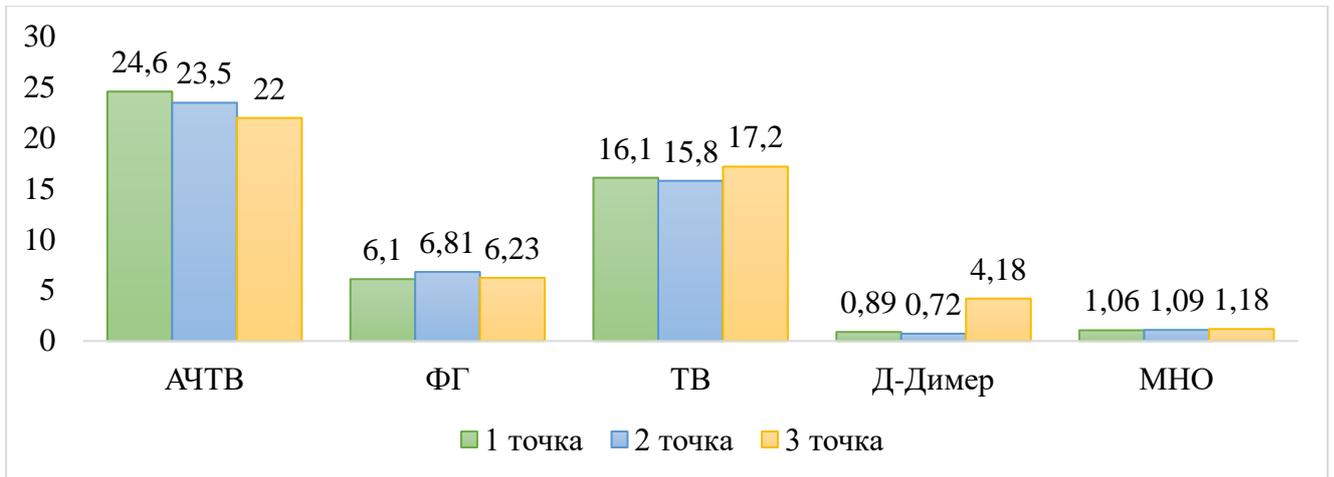


Рисунок 18 – Данные агрегометрии

По данным генетического анализа у пациента отсутствуют данные за наличие LOF аллелей. Данные РОТЭМ представлены на рисунке 19.

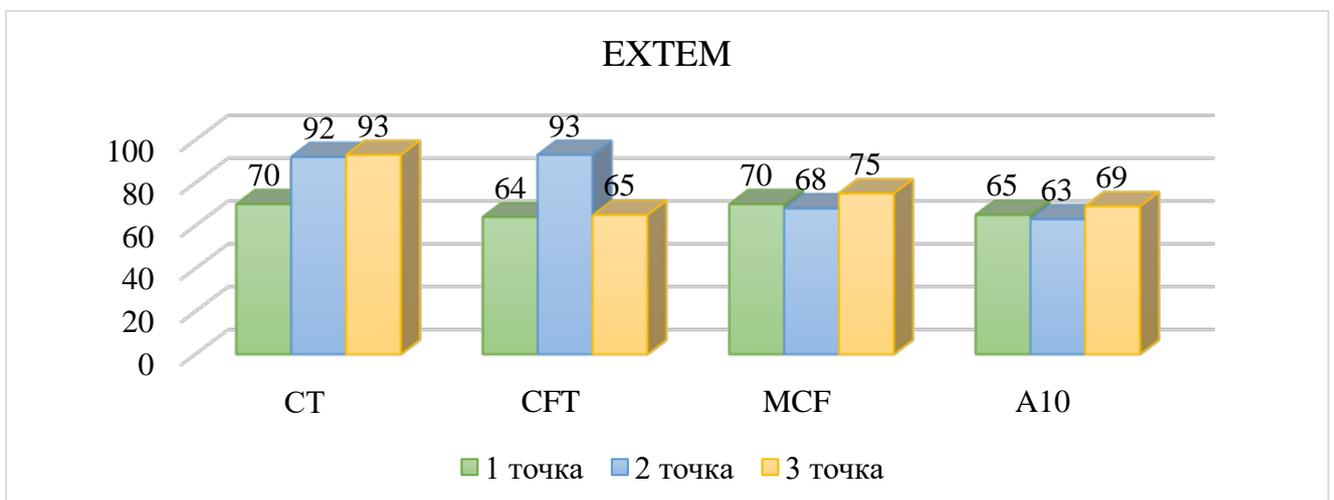
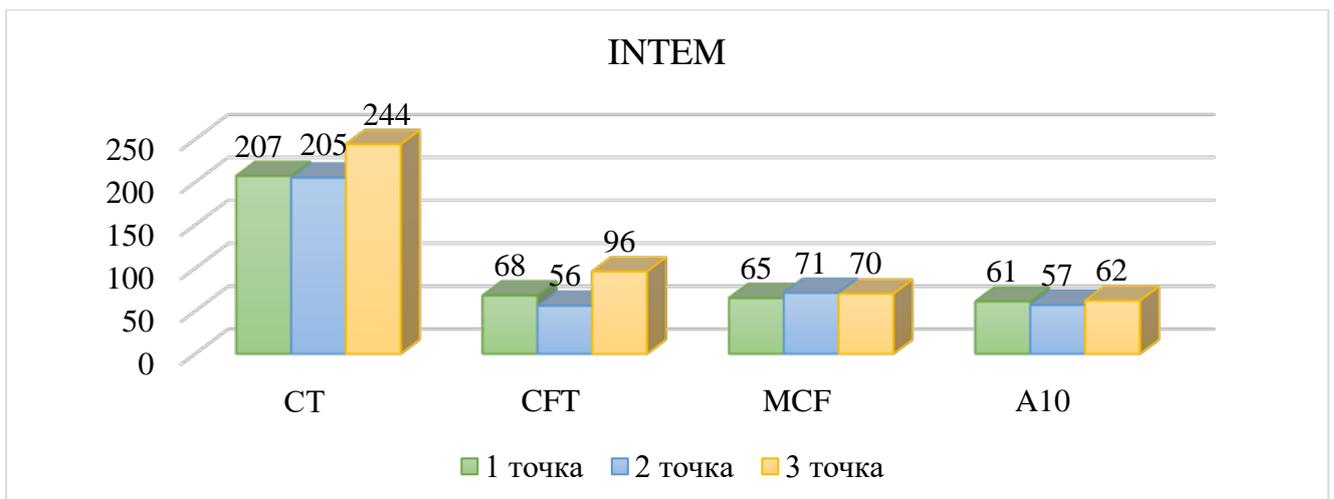


Рисунок 19 – Данные РОТЭМ

Описанный клинический случай иллюстрирует пациента с тяжелым течением ИМ, с довольно длительным сроком госпитализации, передней локализацией ИМ, сниженной ФВ до 27 % на фоне ишемических изменений, нормокоагуляция по данным лабораторных методов исследования с отсутствием генетической детерминированности без формирования аневризмы ЛЖ.

ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

4.1. Клинические и лабораторные результаты исследования

В соответствии с критериями включения и исключения в исследование вошли 46 пациентов (13 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет.

Динамика традиционных (уровень тромбоцитов) и продвинутых (агрегометрия, РОТЭМ) показателей, отражающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка диагностической значимости лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от длительности использования антиагрегантных препаратов

Показатель	Норма	исследовательская точка (ср. ± ст.ошибка ср.)			P (1-2)	P (2-3)	P (1-3)
		1	2	3			
Количество тромбоцитов	150–370	237,6 ± 9,1	233,4 ± 15,9	249,1 ± 32,5	0,7	0,68	0,37
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	25,8 ± 3,9	21,5 ± 2,1	19,9 ± 2,7	0,28	0,58	0,12
PCSel	3–50	45,6 ± 0,9	41,6 ± 1,5	41,7 ± 1,7	0,02	0,76	0,01
CT Intem, сек	100–240	214,4 ± 13,6	194,6 ± 7,5	207 ± 10,5	0,35	0,13	0,85
CT Extem, сек	38–79	76,7 ± 3,8	83,5 ± 6,2	82,6 ± 3,8	0,65	0,46	0,048
MCF Extem, мм	50–72	65,6 ± 0,9	67,5 ± 1	69,1 ± 0,8	0,003	0,1	0,001

Примечание: ср. ± ст.ошибка ср. – среднее ± стандартная ошибка среднего

Полученные данные свидетельствуют о том, единственным показателем, на который можно ориентироваться для оценки эффективности проводимой антиагрегантной терапии в отношении тромбоцитарного звена гемостаза, является СТ-ЕХТЕМ. Этот показатель был в пределах референсных значений на первой исследовательской точке (отражение состояния тромбоцитарного звена гемостаза до

начала фармакодинамических эффектов антиагрегантов), и увеличился на второй и третьей исследовательских точках, на фоне воздействия антиагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза. Отличия между первой и третьей точками достигли уровня достоверности ($p < 0,05$) (рисунок 20).

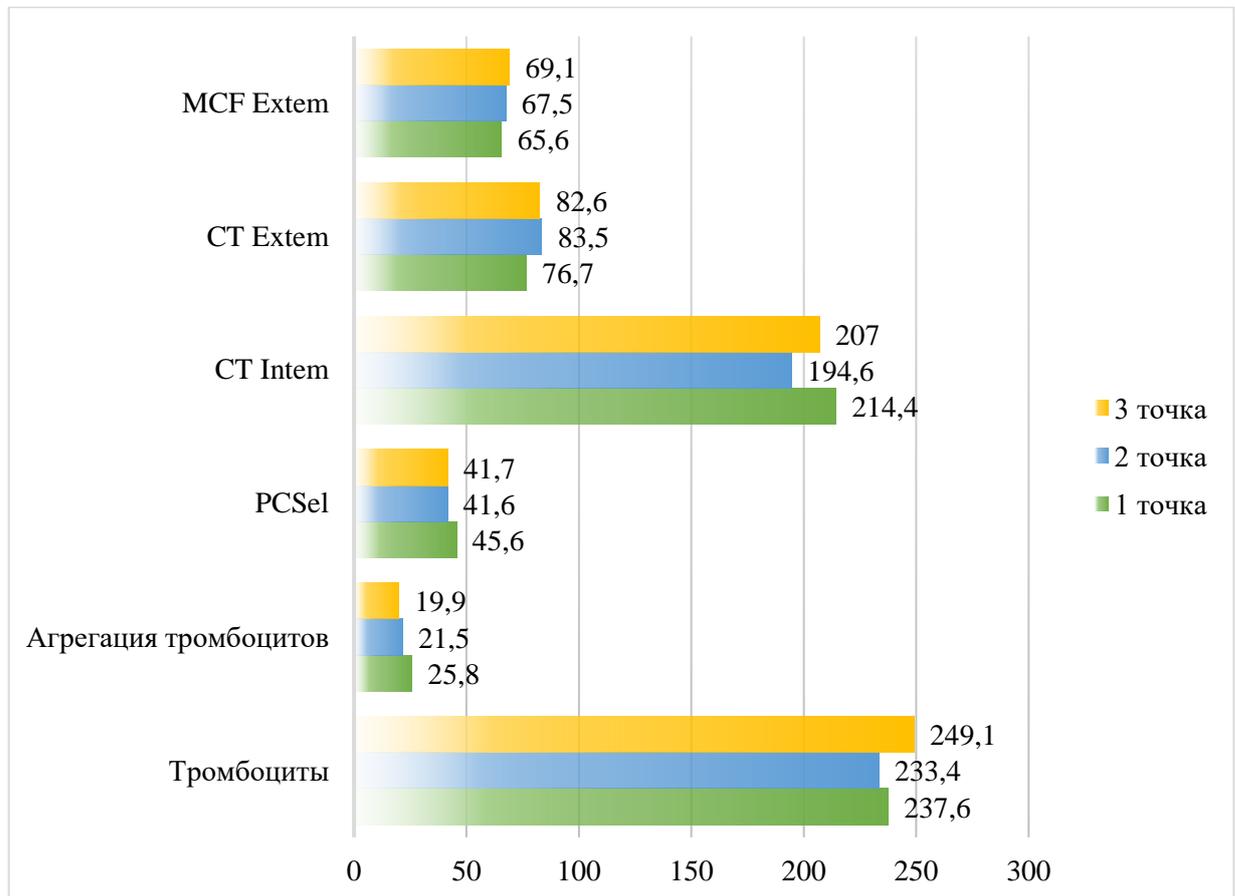


Рисунок 20 – Сравнение лабораторных тестов

Показатели агрегации тромбоцитов были снижены на всех трех исследовательских точках, и между ними не было выявлено достоверных отличий по этому показателю. Показатели PCSel и MCF-EXTEM достоверно отличались между исследовательскими точками, однако, они оставались в пределах референсных значений на протяжении всего исследования. Количество тромбоцитов и показатель CT-INTEM достоверно не изменялись на протяжении всего исследования, оставаясь в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание, показатель оценки максимальной плотности сгустка – MCF Extem, несмотря на значения, которые находились в референсных пределах, уровень достоверности при сравнении первой

исследовательской точки с второй, достиг ($p < 0,003$), а также при сравнении первой и третьей точки ($p < 0,01$), отмечается увеличение максимальной плотности сгустка к третьим суткам.

Пациенты были поровну разделены на две группы в зависимости от используемых антиагрегантных препаратов. Половина больных ($n = 23$) получали аспирин и тикагрелор, вторая половина ($n = 23$) – аспирин и клопидогрел. Группы не отличались по тяжести состояния, по времени от момента госпитализации до выполнения ЧКВ и начала приема антиагрегантной терапии. Однако в группе с использованием комбинации аспирина и тикагрелора пациенты были достоверно моложе, а их масса – достоверно выше, чем в группе комбинированного использования аспирина и клопидогрела (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение групп аспирин + тикагрелор и аспирин + клопидогрел

Показатель	Схемы антиагрегантных препаратов (ср.±ст.ошибка ср.)		p
	аспирин + тикагрелор	аспирин + клопидогрел	
Возраст, лет	57,5 ± 2,2	65,9 ± 2,9	0,04
Вес, кг	95,6 ± 4,9	82,1 ± 3,5	0,04
ИМТ	31,1 ± 0,9	29 ± 1,3	0,12
Время от начала заболевания до госпитализации, мин	570 ± 121	381,6 ± 116,1	0,09
Время от госпитализации до выполнения КАГ	73,3 ± 19,2	62,6 ± 9,1	0,55

Примечание: ср. ± ст.ошибка ср. – среднее ± стандартная ошибка среднего; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронарная ангиография

В таблице 16 представлены данные о диагностической значимости лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от используемой схемы антиагрегантных препаратов.

Таблица 16 – Оценка диагностической значимости лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от используемой схемы антиагрегантных препаратов

Показатель	Норма	Схемы антиагрегантных препаратов (ср.±ст.ошибка ср.)		P
		Аспирин + тикагре- лор (n = 23)	Аспирин + клопидогрел (n = 23)	
1 сутки (исследовательская точка 1)				
CT Intem, сек	100–240	214,4 ± 13,6	223,6 ± 18,8	0,54
CT Extem, сек	38–79	67,7 ± 2,9	86,6 ± 6,6	0,03
MCF Extem, мм	50–72	66,3 ± 1,4	64,8 ± 1,2	0,3
PCSel	3–50	45,6 ± 0,8	44,7 ± 1,4	0,4
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	24,2 ± 4,7	28,9 ± 7,6	0,64
Тромбоциты	150–370	239,6 ± 9,3	235,8 ± 15,4	0,3
3 сутки (исследовательская точка 2)				
CT Intem, сек	100–240	194,6 ± 7,5	212,2 ± 9	0,13
CT Extem, сек	38–79	79,4 ± 7,6	88,1 ± 10,2	0,35
MCF Extem, мм	50–72	68,6 ± 0,9	66,3 ± 1,9	0,29
PCSel	3–50	41,6 ± 1,5	45,3 ± 0,9	0,11
Тромбоциты	150–370	217,2 ± 17,9	249,5 ± 26,3	0,36
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	17 ± 1,9	29,6 ± 3,9	0,01
6 сутки (исследовательская точка 3)				
CT Intem, сек	100–240	207 ± 10,5	212,6 ± 8,7	0,89
CT Extem, сек	38–79	82,5 ± 5,4	82,7 ± 5,5	1
MCF Extem, мм	50–72	69,5 ± 1,3	68,6 ± 1,2	0,46
PCSel	3–50	41,7 ± 1,7	46,3 ± 1,2	0,07
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	15,5 ± 2,3	26,7 ± 5,3	0,56
Тромбоциты	150–370	217,6 ± 17,7	288,5 ± 69,8	0,11

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение

Агрегометрия выявила существенное угнетение тромбоцитарного звена гемостаза. Однако показатели агрегометрии были ниже референтных значений в обеих группах на протяжении всего времени исследования. Это существенно ограничивает использование метода агрегометрии для оценки влияния антиагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза у пациентов с ОКСпСТ.

Было выявлено достоверно значимое отличие уровня СТ-ЕХТЕМ ($p = 0,03$) на первые сутки исследования. Однако во время забора крови для проведения гемостазиологических тестов на первой исследовательской точке, применяемые антиагреганты еще не успели проявить свои фармакодинамические эффекты.

При этом обращает на себя внимание то, что значения СТ-ЕХТЕМ были выше референсных значений в группе аспирин + клопидогрел на протяжении всего исследования, тогда как в группе аспирин + тикагрелор показатель СТ-ЕХТЕМ превысил референсные значения только на третьей исследовательской точке – к 6 суткам от начала терапии антиагрегантами.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии возможности у использованных в исследовании лабораторных тестов адекватно оценить влияние различных схем ДААТ (аспирин + тикагрелор, аспирин + клопидогрел) на состояние тромбоцитарного звена гемостаза (рисунок 21).

ГРА была выявлена у 32 (69,6 %) пациентов. Среди них в группе принимающих аспирин в комбинации с клопидогрелом, выделены 3 подгруппы пациентов, из них 7 пациентов с наличием гетерозиготных аллелей (*CYP2C19*1/*2*, *CYP2C19*2/*17*) – отвечающий за промежуточный метаболизм и в данную группу включен 1 пациент с наличием аллелей – *CYP2C19 *2/*3*, отвечающий за медленный метаболизм. Пациент с наличием гомозиготных аллелей *CYP2C19*17/*17*, который относится к сверхбыстрым метаболитам, был объединён с группой носителей гетерозиготных аллелей гена *CYP2C19*1/*17*, под общей группой быстрого метаболизма (БМ) и 8 пациентов с отсутствием LOF аллелей, обозначены как пациенты с нормальным метаболизмом (таблица 17).

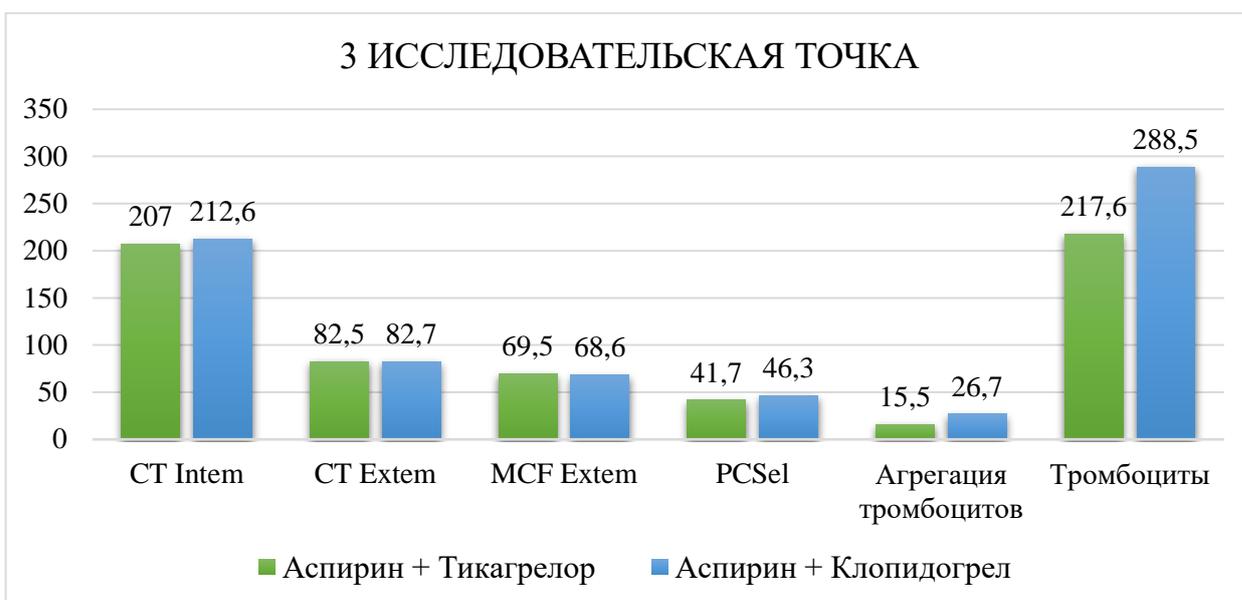
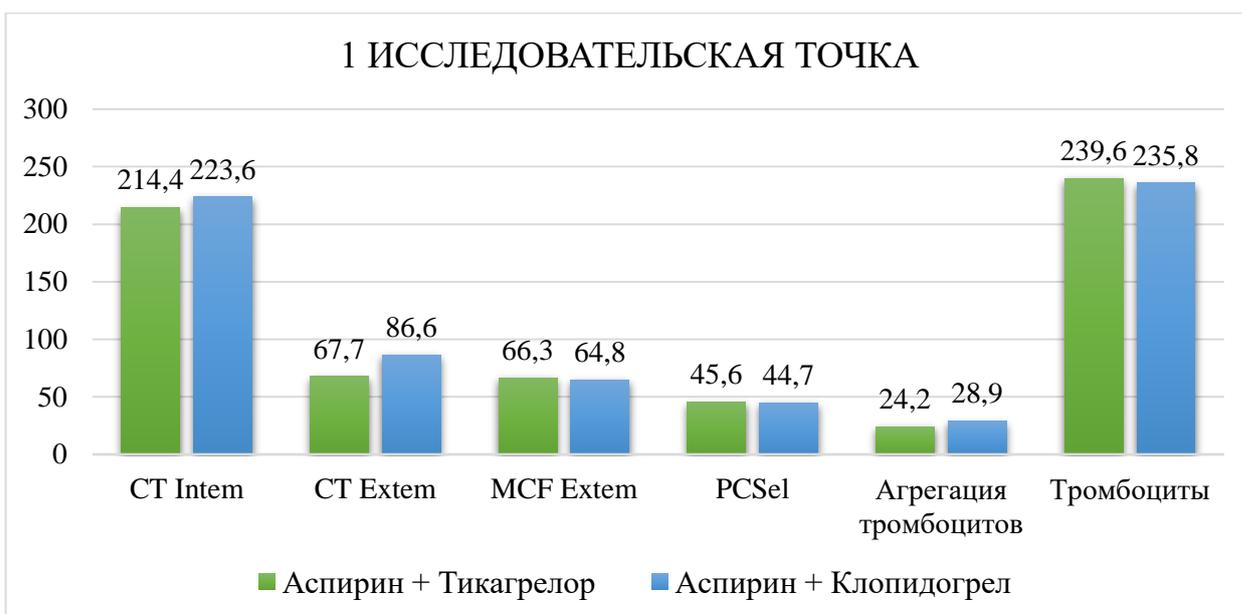


Рисунок 21 – Оценка лабораторных тестов, в зависимости от схем

Таблица 17. Характеристика пациентов, вошедших в группу клопидогрела (возраст, лет; масса тела, кг; ИМТ в у.е.)

Показатель	Данные по пациентам (ср.±ст.ошибка ср.)			p
	НМ (n = 8)	ПМ (n = 7)	БМ (n = 8)	
Возраст, лет	73,5 ± 3,5	60 ± 6,1	63,5 ± 4,6	0,1
Вес, кг	85,6 ± 7,4	79,4 ± 5,3	80,9 ± 5,6	0,85
ИМТ	29,9 ± 2,4	28,3 ± 2,7	28,6 ± 1,9	0,82
Время от начала заболевания до госпитализации, мин	443,9 ± 163,8	468,6 ± 313,9	243,3 ± 129,2	0,24
Время от госпитализации до выполнения КАГ	65,1 ± 13,5	75,9 ± 24	48,4 ± 9,1	0,67

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронарная ангиография, НМ – нормальные метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы

Сформированные группы не отличались по тяжести состояния, по времени от момента госпитализации до выполнения ЧКВ, начала приема антиагрегантной терапии и общим характеристикам (рисунок 22).

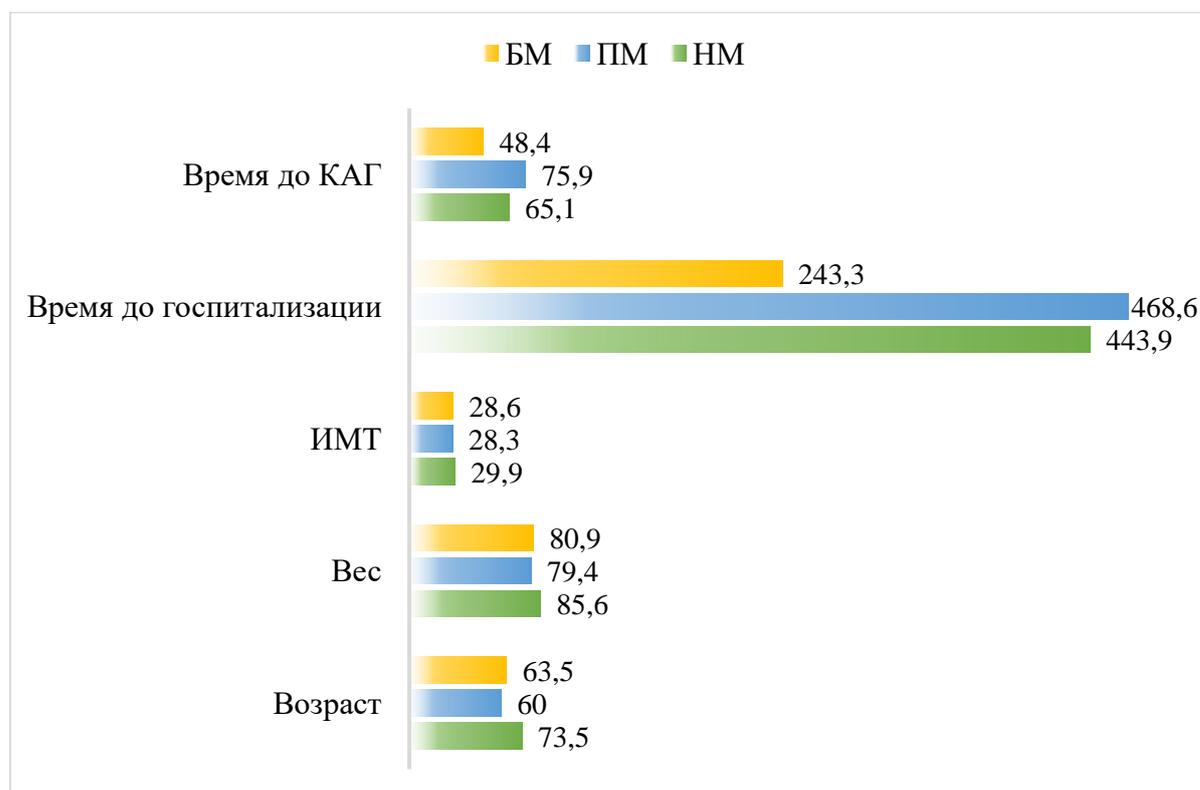


Рисунок 22 – Характеристика пациентов в группе клопидогрела

В группе принимающих аспирин в комбинации с тикагрелором, выявлено 9 пациентов с гетерозиготным вариантом аллеля *SLCO1B1* с.521Т > С, отвечающий за промежуточный метаболизм (ПМ). 3 пациента с гомозиготным вариантом *SLCO1B1* с.521Т > С и 4 пациента с наличием полиморфизма п *CYP3A4* * 1G и *CYP3A5* * 3, вызывавшие снижения метаболизма и этим действия препарата, распределены в группу медленного метаболизма (ММ). Пациенты с отсутствием LOF аллелей, были выделены в группу нормального метаболизма (НМ) (таблица 18).

Таблица 18. Характеристика пациентов, вошедших в группу тикагрелора (возраст, лет; масса тела, кг; ИМТ в у.е.)

Показатель	Данные по пациентам (ср.±ст.ошибка ср.)			p
	НМ (n = 7)	ПМ (n = 9)	БМ (n = 7)	
1	2	3	4	5
Возраст, лет	58,3 ± 3,1	54,78 ± 3,9	60,28 ± 4,6	0,58
Вес, кг	109,9 ± 12,8	91,2 ± 5,5	87,14 ± 4,7	0,24
ИМТ	33,6 ± 1,5	30,58 ± 1,9	29,3 ± 1,03	0,1
Время от начала заболевания до госпитализации, мин	820 ± 264,5	294,4 ± 119,4	674,3 ± 231,1	0,09
Время от госпитализации до выполнения КАГ	57,7 ± 14,1	84,3 ± 42,2	74,6 ± 33,2	0,85

Примечание: ср. ± ст. откл. – среднее ± стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; КАГ – коронарная ангиография, НМ – нормальные метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы

В группе с пациентами принимающих тикагрелор, отмечается значимое отличие во времени до госпитализации между группами, наибольшее время ожидания было в группе с НМ, однако данные не имеют статистический значимого различия (рисунок 23).

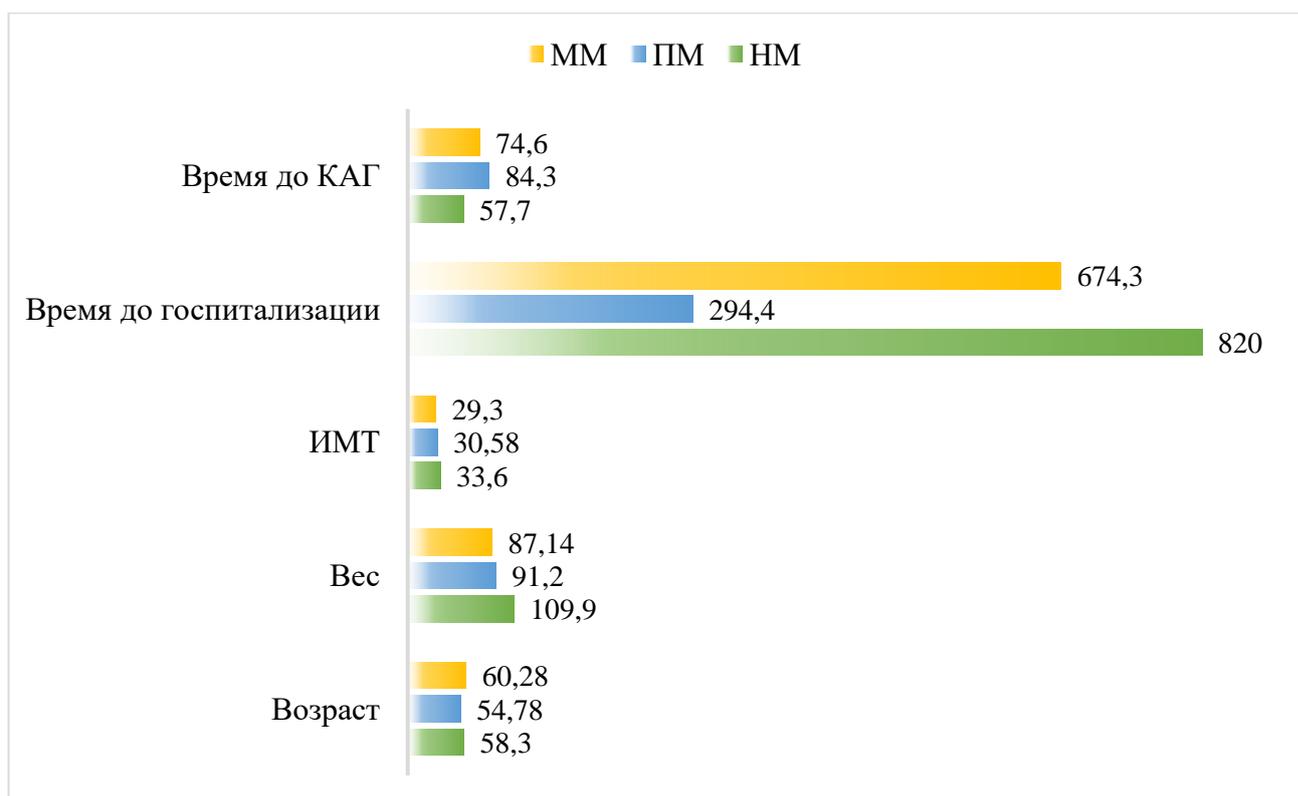


Рисунок 23 –Характеристика пациентов в группе Тикагрелора

В таблице 19 представлены параметры, оценивающие тромбоцитарное звено гемостаза в зависимости от наличия у пациентов генетических факторов, определяющих метаболизм антиагрегантов.

Таблица 19 – Параметры лабораторных тестов, оценивающих состояние тромбоцитарного звена гемостаза, в зависимости от наличия различных аллелей, отвечающих за метаболизм антиагрегантных препаратов

Показатель	Норма	Параметры метаболизаторов (ср.±ст.ошибка ср.)			
		ПМ	ММ	БМ	НМ
1	2	3	4	5	6
1 сутки (исследовательская точка 1)					
СТ Intem, сек	100–240	252,14 ± 22,7	184,1 ± 10	219,9 ± 37	199,5 ± 10,7
СТ Extem, сек	38–79	78,9 ± 6,8	66,1 ± 2	96,3 ± 14,3	68,9 ± 2,4
MCF Extem, мм	50–72	65,6 ± 1,7	65,1 ± 2,3	65,3 ± 1,5	66 ± 1,8
PCSel	3–50	44,7 ± 1	47,1 ± 2	44,8 ± 2,8	44,8 ± 1,1
Тромбоциты	150–370	240,9 ± 11,2	225,1 ± 12,2	244,6 ± 22,5	236,4 ± 22,6
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	24,1 ± 5,9	30 ± 11,53	33 ± 25	24 ± 6,4

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6
3 сутки (исследовательская точка 2)					
CT Intem, сек	100–240	205,5 ± 10,7	200,9 ± 10,8	207,9 ± 19	199,1 ± 10,1
CT Extem, сек	38–79	106,4 ± 15,2	71,3 ± 3,1	78,9 ± 15,3	69,1 ± 3,9
MCF Extem, мм	50–72	65,3 ± 2,4	67,9 ± 1,6	68,9 ± 1,2	68,9 ± 1,5
PCSel	3–50	41,2 ± 2,2	45,8 ± 1,8	43 ± 3	43,1 ± 1,4
Тромбоциты	150–370	229,6 ± 17,3	261,5 ± 30,8	196,6 ± 16,7	252,3 ± 58,3
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	17,7 ± 2,9	27 ± 10,4	19,4 ± 3,2	25,4 ± 4,2
6 сутки (исследовательская точка 3)					
CT Intem, сек	100–240	225,9 ± 8,6	208,8 ± 17,6	190 ± 29	202,5 ± 8,2
CT Extem, сек	38–79	93,2 ± 5,7	69,5 ± 2,9	87,7 ± 16,5	75,2 ± 4,1
MCF Extem, мм	50–72	68,9 ± 1,4	66,7 ± 2,1	69,2 ± 2,3	70,3 ± 1,5
PCSel	3–50	42,6 ± 2,7	44,6 ± 1,7	44,8 ± 2,3	42,7 ± 2,4
Тромбоциты	150–370	235 ± 22,3	373,5 ± 120,5	216,5 ± 3,5	178,5 ± 9,5
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	21,2 ± 4,9	16 ± 2,9	19,3 ± 7,6	21 ± 5,4

Примечание: ср. ± ст.ошибка ср. – среднее ± стандартная ошибка среднего; ММ – медленные метаболизаторы, ПМ – промежуточные метаболизаторы, БМ – быстрые метаболизаторы; НМ – нормальные метаболизаторы

Единственным параметром, который достоверно отличался в группах с разными комбинациями генетических аллелей и который выходил за пределы референсных значений, явился СТ-EXTEM. У пациентов с медленным метаболизмом (ММ) СТ Extem был достоверно ниже по сравнению с группой быстрого метаболизма (БМ) уже на первой исследовательской точке ($66,1 \pm 2$ и $96,3 \pm 14,3$ сек, соответственно, $p = 0,02$). В группах с быстрым и промежуточным метаболизмом СТ-EXTEM был выше (в ряде сравнений достоверно, в ряде – не достоверно) по сравнению с группами нормального и медленного метаболизма в разных исследовательских точках (рисунок 24).

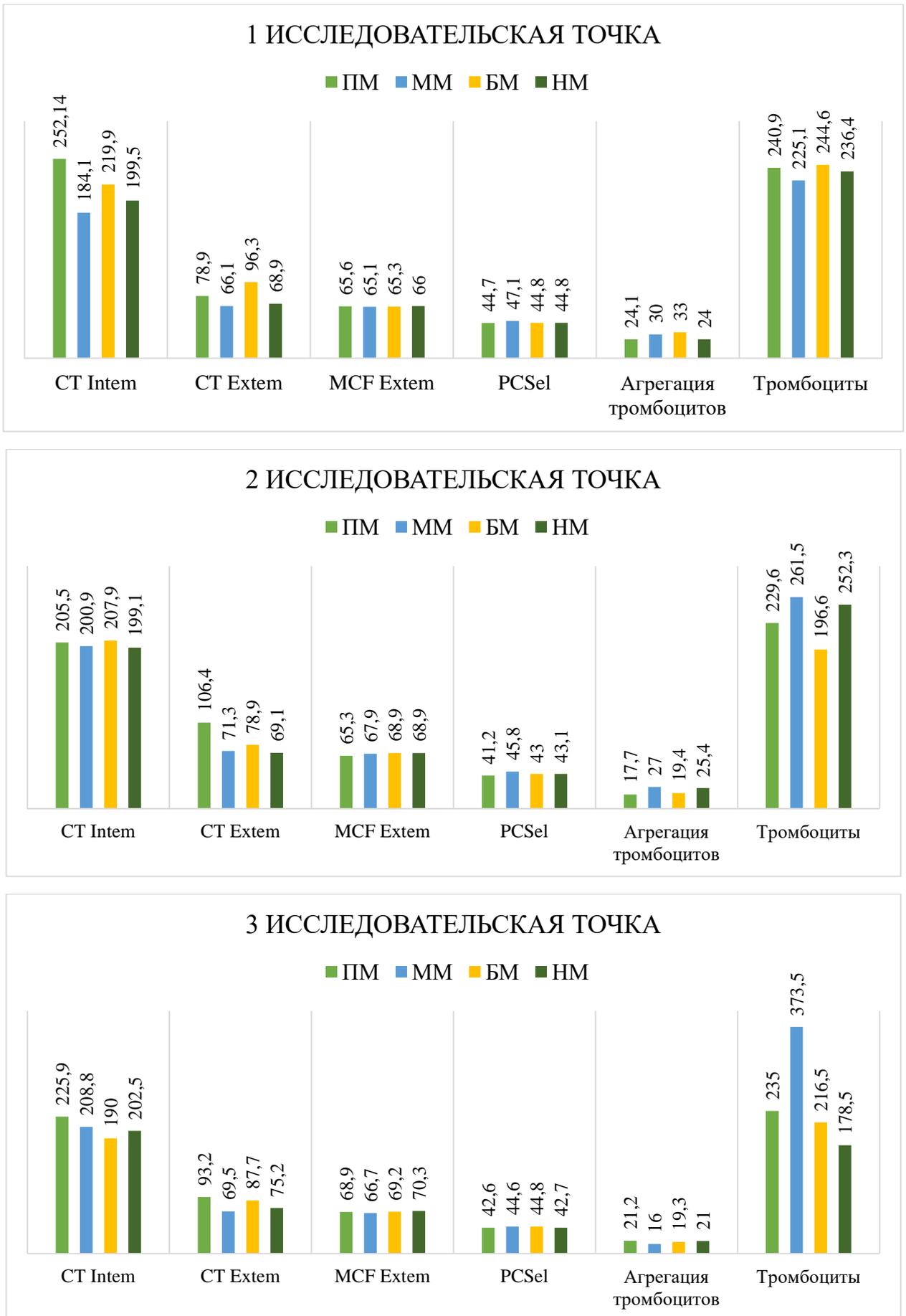


Рисунок 24 – Параметры лабораторных тестов

В таблице 20 приведены статистические результаты сравнения групп пациентов (значения «р»).

Таблица 20 – Сравнение групп пациентов с различными аллелями, отвечающими за метаболизм антиагрегантов, по параметрам гемостаза, отражающим тромбоцитарное звено гемостаза

Показатель	Норма	Группы пациентов (ср.±ст.ошибка ср.)					
		P1-p2	P1-p3	P1-p4	P2-p3	P2-p4	P3-p4
1 сутки (исследовательская точка 1)							
CT Intem, сек	100–240	0,13	0,74	0,07	0,54	0,24	0,21
CT Extem, сек	38–79	0,46	0,49	0,36	0,02	0,48	0,026
MCF Extem, мм	50–72	0,86	0,9	0,86	0,78	0,84	0,7
PCSel	3–50	0,95	1	0,15	0,83	0,2	0,5
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	1	1	1	0,9	1	0,8
Тромбоциты	150–370	0,48	0,8	0,4	0,53	0,7	0,87
3 сутки (исследовательская точка 2)							
CT Intem, сек	100–240	0,67	1	0,97	0,8	0,86	0,62
CT Extem, сек	38–79	0,019	0,056	0,13	0,5	1	0,8
MCF Extem, мм	50–72	0,38	0,4	0,64	1	0,74	0,8
PCSel	3–50	0,35	0,13	0,27	0,38	0,53	0,64
Агрегация тромбоцитов,	69–88	0,18	0,46	0,44	0,86	0,44	0,79
Тромбоциты	150–370	0,9	0,28	0,22	0,76	0,43	0,19
6 сутки (исследовательская точка 3)							
CT Intem, сек	100–240	0,05	0,28	0,24	0,6	0,96	0,7
CT Extem, сек	38–79	0,026	0,002	0,1	0,2	0,96	1
MCF Extem, мм	50–72	0,47	0,83	0,9	0,8	0,2	0,4
PCSel	3–50	0,67	0,6	0,6	0,85	0,56	1
Агрегация тромбоцитов, %	69–88	0,86	0,4	1	0,3	0,9	0,88
Тромбоциты	150–370	0,2	0,48	1	1	0,33	0,3

Примечание: ср. ± ст.ошибка ср. – среднее ± стандартная ошибка среднего; P1–ПМ – промежуточные метаболизаторы, P2–ММ – медленные метаболизаторы; P3–БМ – быстрые метаболизаторы; P4–НМ – нормальные метаболизаторы

По другим гемостазиологическим параметрам, отражающим состояние тромбоцитарного звена гемостаза, группы пациентов, разделенных по принципу наличия или отсутствия генетических аллелей, не отличались.

4.2. Клинические наблюдения, иллюстрирующие две группы пациентов

Ниже приведены два клинических наблюдения, иллюстрирующие две группы пациентов: пациент с ГРА в группе приема комбинации ДААТ в виде аспирина + тикагрелора; пациент без ГРА в группе приема комбинации ДААТ в виде аспирина + тикагрелора.

4.2.1. Клиническое наблюдение №3

Пациент с наличием аллелей, отвечающих за промежуточный метаболизм, и лабораторная оценка гемостаза

Пациент М. 48 лет, заболел остро, возникла тупая, опоясывающая боль в области грудины с иррадиацией в правую руку, в связи с чем была вызвана СМП, от момента возникновения загрудинной боли до момента госпитализации в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского прошло 120 мин, СМП бригадой на догоспитальном этапе пациенту была оказана помощь – 300 мг Аспирина и 600 мг Клопидогрела. У пациента в анамнезе нарушение толерантности к глюкозе, мочекаменная болезнь.

При поступлении состояние пациента тяжелое, сознание ясное, ориентация в пространстве, времени и собственной личности сохранена. Кожные покровы физиологической окраски и влажности, цианоз отсутствует. Дыхание 19 самостоятельное, сатурация на воздухе 96 %. Гемодинамические показатели стабильные. По данным ЭКГ: ритм синусовый 92 уд. в мин., картина острого трансмурального инфаркта миокарда передней стенки, перегородки, верхушки, боковой стенки левого желудочка. Через 30 минут с момента поступления пациент был подан в рентген

операционную, по данным КАГ: отмечается двухсосудистое поражение, в связи с чем в экстренном порядке была выполнена механическая реваскуляризация и стентирование инфаркт связанной артерии (2 стента), антеградный кровоток ТІМІ ІІ (рисунок 25). При выполнении ЭХО-КГ, отмечается снижение ФВ до 44 % и гипокинез передне-перегородочной области, верхушки и боковой стенки ЛЖ.



Рисунок 25 – Данные КАГ

По данным стандартной коагулограммы уровень АЧТВ 91,9 сек, ТВ 18 сек, ФГ 1,7 г/л (рисунок 26).

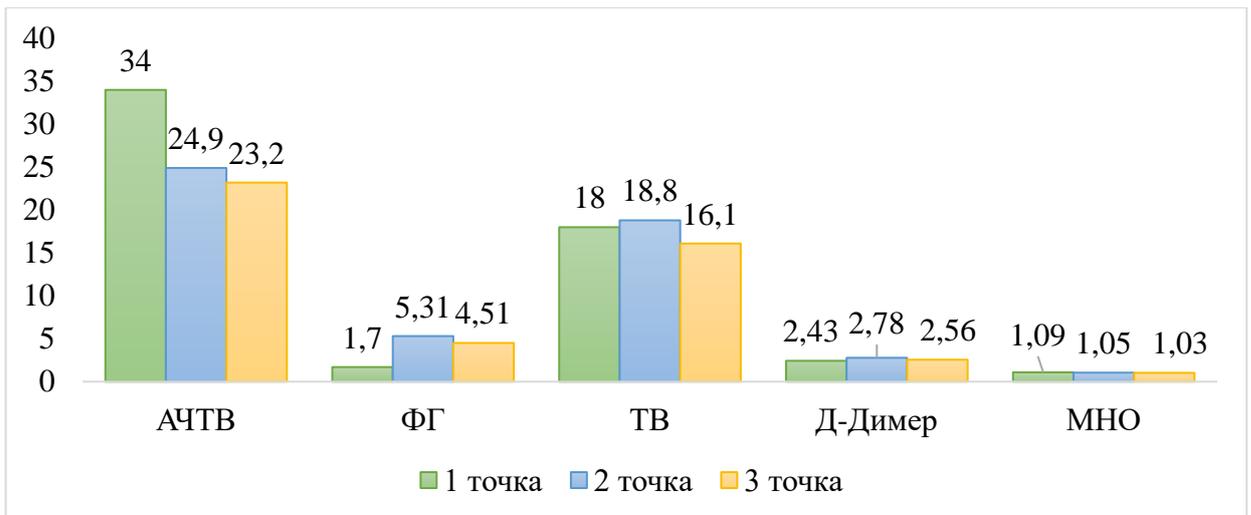


Рисунок 26 – Данные агрегометрии

На фоне выполненного вмешательства пациенту была назначена ДААТ в комбинации: аспирина и Тикагрелора. На третье и шестые сутки наблюдения

проведена оценка генетических маркеров, анализов коагуляции РОТЭМ, стандартная коагулограмма и агрегация тромбоцитов, 2 и 3 исследовательская точка соответственно.

По данным генетического анализа у пациента отмечается наличие факторов генетической резистентности в гене *CYP3A4* rs2242480 C > T, вид данного аллеля рассматривается как медленный метаболизатор – ММ.

За время наблюдения пациента отмечалась положительная динамика, время нахождения в ПИТ составило 4 суток, общее время нахождения в НИИ 13 суток. С целью оценки динамики сократительной способности миокарда на 6 сутки пациенту выполнено ЭХО-КГ, ФВ 42 %, гипокинез в области передне-перегородочной стенки, верхушки ЛЖ, по данным ЭКГ – без динамики.

Описанный клинический случай иллюстрирует, как у пациента с наличием генетической резистентности, наличием аллелей отвечающих за медленный метаболизм, нет достоверной разницы при оценке гемостаза на фоне приема препаратов, показатели времени сгущения в динамике в разных исследовательских точках не отличаются, однако есть значимая разница между первыми сутками оценки времени образования сгустка по внутреннему и внешнему пути коагуляции и 3 и 6. Время формирования сгустка уменьшилось, однако в динамике не изменялось (рисунок 27).

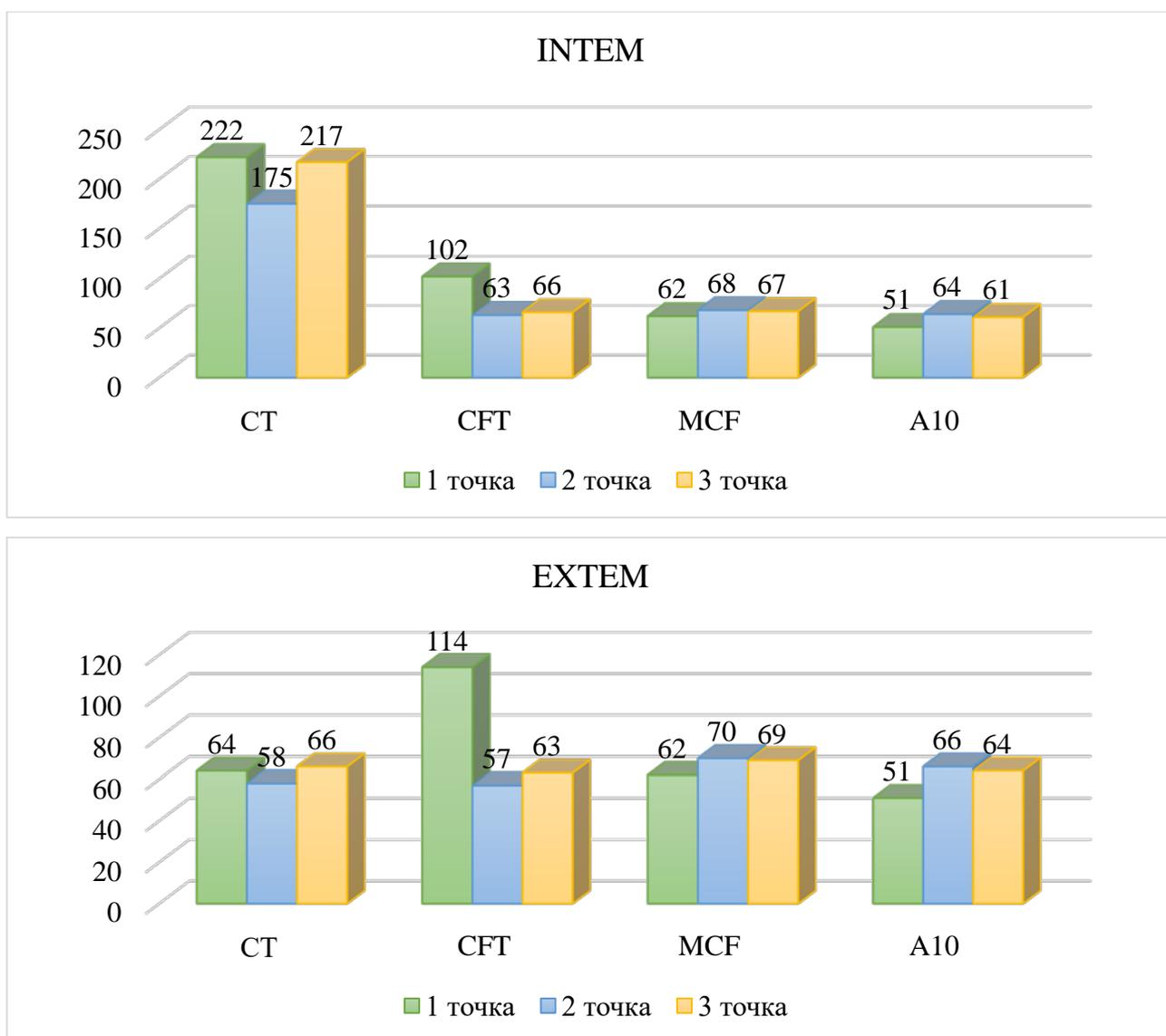


Рисунок 27 – Данные РОТЭМ

4.2.2. Клиническое наблюдение №4

Пациент без генетической резистентности

Пациент Р. 60 лет, с остро возникшим болевым синдромом был госпитализирован бригадой СМП, от момента возникновения загрудинной боли до момента госпитализации в НИИ СП им. Н. В. Склифосовского прошло 720 мин, СМП бригадой на догоспитальном этапе пациенту была оказана помощь – 300 мг Аспирина и 600 мг Клопидогрела. У пациента в анамнезе хронический бронхит, анемия, хронический пиелонефрит.

При поступлении состояние пациента тяжелое, сознание ясное, ориентация в пространстве, времени и собственной личности сохранена. Кожные покровы бледные и влажные, цианоз отсутствует. Дыхание 14 самостоятельное, сатурация на воздухе 92 %. Гемодинамические показатели стабильные. По данным ЭКГ: ритм синусовая тахикардия 124 уд в мин, подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF. Через 110 минут с момента поступления пациент был передан в рентген операционную, по данным КАГ: отмечается многососудистое поражение, в связи с чем в экстренном порядке была выполнена механическая реваскуляризация и стентирование инфаркт связанной артерии (1 стент), антеградный кровоток TIMI III. При выполнении ЭХО-КГ, ФВ 50 % и гипокинез нижней стенки ЛЖ.

По данным стандартной коагулограммы уровень АЧТВ 25 сек, ТВ 16,9 сек, ФГ 3,85 г/л (рисунок 28).

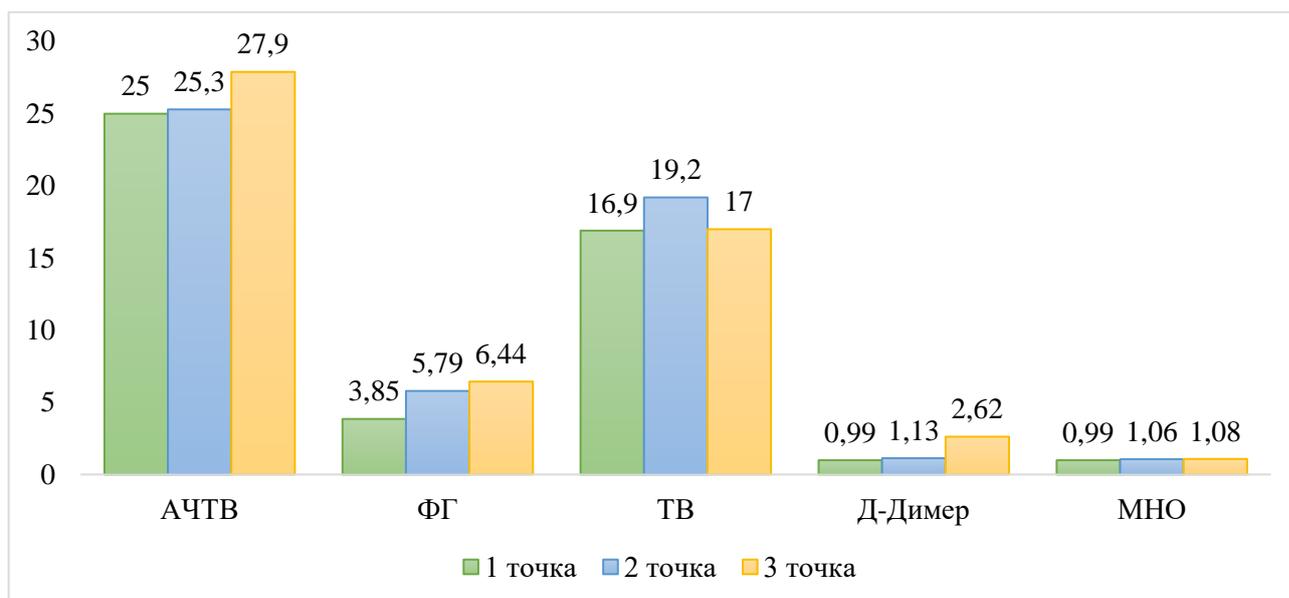


Рисунок 28 – Данные агрегометрии

За время наблюдения пациента отмечались нарушения ритма, в связи с чем время нахождения в ПИТ составило 7 суток, общее время нахождения в НИИ – 13 суток. С целью оценки динамики сократительной способности миокарда на 6 сутки пациенту выполнено ЭХО-КГ, ФВ 43 %, гипокинез в области нижней стенки ЛЖ, по данным ЭКГ – без динамики.

По данным генетического анализа у пациента отсутствует генетическая резистентность.

Данные РОТЭМ представлены на рисунке 29.

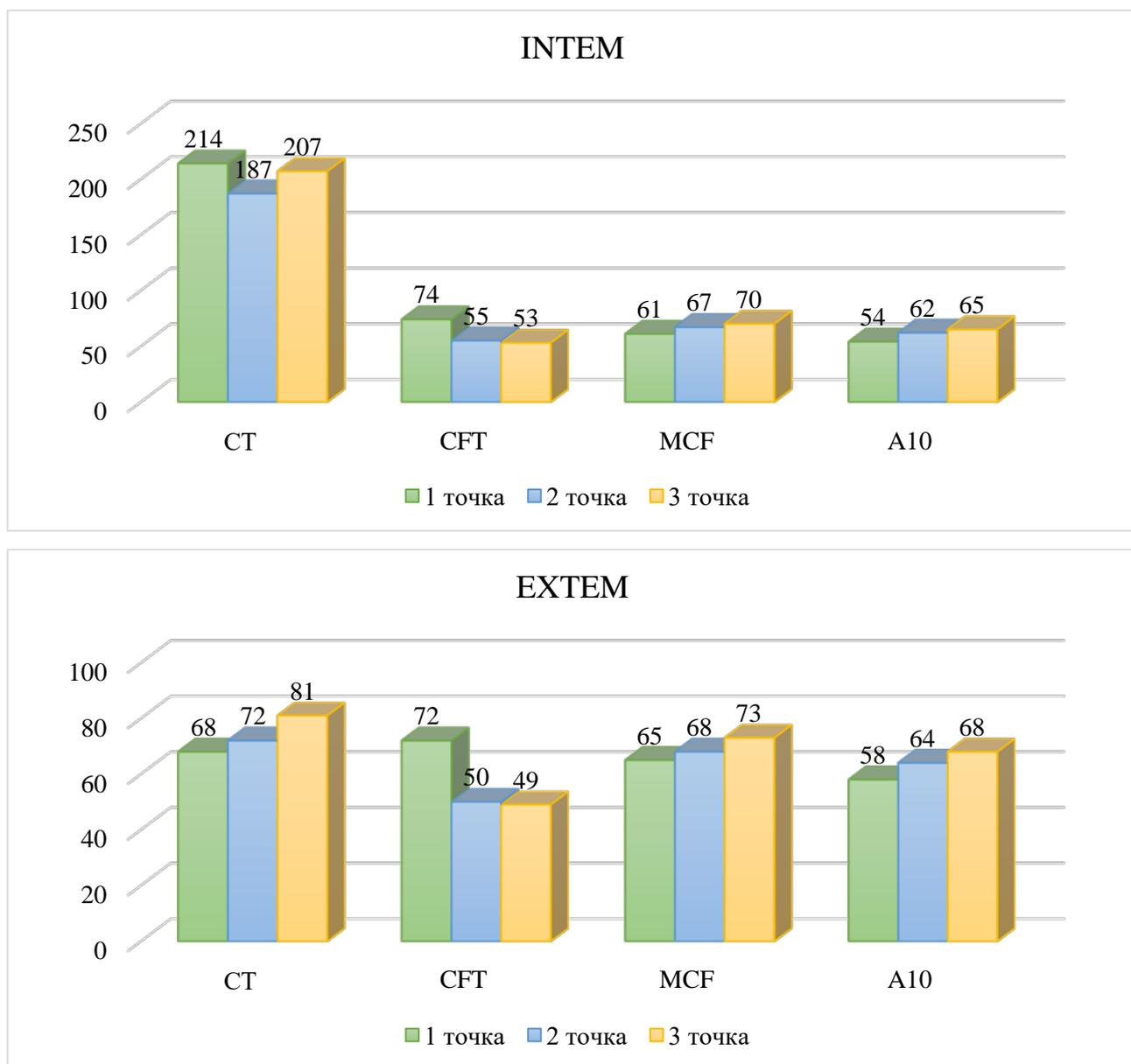


Рисунок 29 – Данные агрегометрии

Описанный клинический случай иллюстрирует, как у пациента с отсутствием генетической резистентности отмечается норма коагуляция по данным стандартной коагулограммы и данным РОТЭМ, на фоне приема терапии отмечается тенденция к гиперкоагуляции.

4.3. Алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST

Созданный алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, основанный на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследования факторов генетической резистентности к антиагрегантам, отражает формирование нового концепта ведения больных изучаемой популяции (рисунок 30).

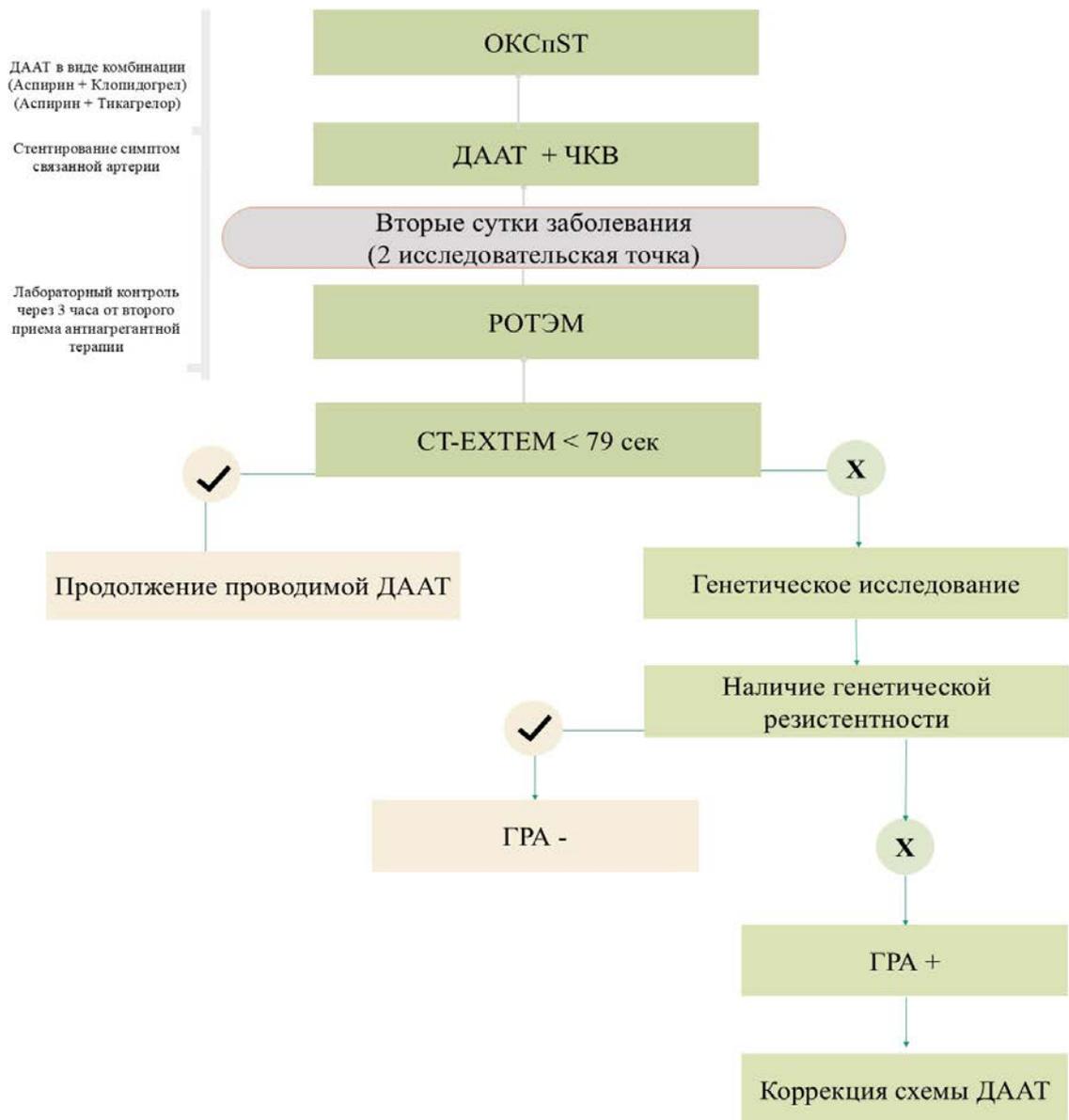


Рисунок 30 – Алгоритм проведения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерпретация данных, полученных при проведении представленной работы, позволяет сформулировать два основных результата исследования. Во-первых, ГРА приводит к ухудшению исхода ОКСпСТ, поскольку достоверно ассоциирована с развитием аневризмы левого желудочка. Во-вторых, единственным лабораторным гемостазиологическим параметром у пациентов с ОКСпСТ, который достоверно отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза и влияние на него антиагрегантов, с одной стороны, и ГРА, с другой стороны, является показатель РОТЭМ – СТ-ЕХТЕМ.

Аневризма ЛЖ является тяжелым осложнением инфаркта миокарда, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации пациента [12]. Кроме этого аневризма ЛЖ предрасполагает к развитию других жизненно опасных заболеваний, обусловленных левожелудочковой сердечной недостаточностью и эмболическими осложнениями в системе большого круга кровообращения. В этой связи полное понимание всех звеньев патогенеза развития аневризмы ЛЖ является принципиальным. Патогенетически обусловленная тактика ведения пациента с ОКСпСТ в остром периоде заболевания может уменьшить частоту развития аневризмы ЛЖ и, соответственно, улучшить результаты лечения больных с инфарктом миокарда.

По данным литературы, аневризма ЛЖ формируется у менее чем 5 % пациентов с ОКСпСТ, а факторами риска ее развития являются любые состояния, приводящие к нарушениям перфузии миокарда и/или неадекватному восстановлению перфузии при реваскуляризации миокарда. В нашем исследовании аневризма ЛЖ формировалась исключительно у пациентов с ГРА с частотой 19 % – эта цифра получена при оценке ЛЖ в I группе. У пациентов без ГРА формирования аневризмы ЛЖ не происходило даже при неполном восстановлении коронарного кровотока при ЧКВ – ТИМІ-2. Вместе с этим при сочетании ГРА и неполном восстановлении коронарного кровотока при ЧКВ – ТИМІ-2 аневризма ЛЖ формировалась у 44 % таких пациентов. Полученные отличия были статистически значимыми, и это

позволило нам сделать однозначное заключение о том, что ГРА достоверно ассоциировано с развитием аневризмы ЛЖ у пациентов с ОКСпСТ.

Тактика ведения пациентов с ОКСпСТ предполагает незамедлительное проведение двух основополагающих направлений лечения – реваскуляризация миокарда и антиагрегантная терапия [15]. Интерпретация полученных нами данных позволяет сделать вывод, что даже неполное восстановление коронарного кровотока (ТІМІ-2) позволяет избежать развития осложнений при достижении необходимых фармакодинамических эффектов антиагрегантной терапии. Тогда как невозможность достижения адекватной антиагрегации, например, вследствие наличия ГРА, приводит к неадекватному восстановлению перфузии миокарда и последующему формированию аневризмы ЛЖ. Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с ГРА степень эволюции сегмента ST менее 70 % после выполненного ЧКВ была чаще, чем у больных без ГРА.

Представленное исследование не ставило перед собой задачу изучить глубинные патофизиологические механизмы, через которые происходит реализация формирования аневризмы ЛЖ при наличии ГРА. Однако вполне можно предположить, что реализация неадекватной перфузии миокарда у пациентов с ГРА происходит при формировании феномена “no-reflow”. Точные причины и механизмы патогенеза этого феномена до сих пор остаются недостаточно изученными. Ранее была выявлена взаимосвязь между феноменом no-reflow у пациентов с ОКСпСТ и генетической резистентностью к клопидогрелу.

Проблема ГРА для пациентов с ОКСпСТ обсуждается на протяжении длительного времени [31]. Частота встречаемости генетической резистентности к различным антиагрегантам хорошо известна [6]. Полученные нами данные о негативном влиянии ГРА на исходы заболевания у пациентов с ОКСпСТ еще раз подчеркивают важность и актуальность этой проблемы. Однако несмотря ни на что, в настоящее время лабораторное выявление ГРА у пациентов с ОКС не входит ни в одни клинические рекомендации – ни в международные, ни в национальные. Это связано с целым рядом медицинских, логистических, экономических и других причин. Тем не менее, отсутствие рекомендаций относительно генетического

тестирования и выявления ГРА у пациентов с ОКСПСТ не означает правильность этой тактики. Такая ситуация означает необходимость поиска реперных точек, которые могли бы стать объективным триггером для выполнения генетического тестирования в изучаемой популяции пациентов.

Феномен ГРА у пациентов с ОКСПСТ должен реализовываться клинически и лабораторно. Клиническими проявлениями ГРА являются выявленные в проведенном исследовании более выраженные зоны гипо- акинезии при ЭХО-КГ, менее значимая редукция сегмента ST после ЧКВ и более частое формирование аневризмы ЛЖ. Не менее важной задачей, стоявшей перед нами, был поиск надежных лабораторных критериев среди рутинно выполняемых в клинических условиях при лечении пациентов с ОКСПСТ, которые достоверно отражали бы функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию. Было бы идеально, если такой лабораторный параметр отражал бы влияние ГРА на фармакодинамические эффекты антиагрегантов. Такой показатель был найден – это СТ-ЕХТЕМ.

Вторым основным результатом проведенного исследования стало то, что нам удалось доказать, что СТ-ЕХТЕМ достоверно отражает функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию. При поступлении пациента, в исследовательской точке 1 СТ-ЕХТЕМ отражал нормо- или гиперкоагуляцию. На фоне применения антиагрегантов, в исследовательской точке 2 и 3 СТ-ЕХТЕМ статистически значимо повышался по сравнению с исследовательской точкой 1 и выходил за референсные значения, отражая медикаментозную гипокоагуляцию тромбоцитарного звена гемостаза. Особенно важным явилось то, что в группе с ГРА показатель СТ-ЕХТЕМ не изменялся ни к исследовательской точке 2, ни к исследовательской точке 3, отражая тромбоцитарную нормо- или гиперкоагуляцию.

Этот результат представляется чрезвычайно важным, поскольку мониторинг уровня СТ-ЕХТЕМ может позволить интерпретировать адекватность выбора антиагреганта и/или его дозы для оценки достижения антиагрегантного эффекта проводимой терапии. Другими словами, в результате проведенного нами

исследования показатель СТ-ЕХТЕМ можно рекомендовать в качестве основного лабораторного маркера оценки эффективности проводимой антиагрегантной терапии по аналогии с показателем АЧТВ, рутинно применяемого для оценки эффективности терапии гепарином.

Наиболее часто на сегодняшний день применяемым в клинической практике методом оценки функции тромбоцитов является метод агрегометрии с использованием различных индукторов агрегации тромбоцитов [75]. Однако при агрегометрии происходит изолированная активация тромбоцитов, что несет в себе ряд методологических ограничений при интерпретации гемостазиологической ситуации. Проведенное нами исследование продемонстрировало, что методом агрегометрии невозможно оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза и ответ на терапию антиагрегантными препаратами у пациентов с ОКСспСТ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели агрегометрии были ниже референсных значений во всех исследовательских точках и при различных вариантах разделения пациентов (в общей группе пациентов, когда исследовали влияние длительности проводимой антиагрегантной терапии на параметры тромбоцитарного звена гемостаза; в группах, разделенных по принципу использованной схемы антиагрегантной терапии – аспирин + клопидогрел, аспирин + тикагрелор; в группах, разделенных по принципу наличия или отсутствия генетических аллелей). Очевидно, что использование параметра, отражающего функцию тромбоцитов, который имеет значения, находящиеся за пределами референсных показателей, является нецелесообразным. Это обусловлено невозможностью правильно интерпретировать полученные результаты и сформировать адекватную терапевтическую тактику проведения антиагрегантной терапии.

По данным литературы, состояние тромбоцитарного звена гемостаза можно оценить при помощи целого ряда показателей РОТЭМ. С этой целью можно использовать следующие параметры: СТ-ИНТЕМ, МСF-ЕХТЕМ, РСSe1 [80]. Однако проведенное нами исследование свидетельствует о том, что эти параметры не отражают адекватно ни функциональное состояние тромбоцитарного звена

гемостаза у пациентов с ОКСпСТ, ни его ответ на антиагрегантную терапию, ни влияние ГРА на тромбоцитарный ответ на проводимую антиагрегантную терапию.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют предложить новый концепт ведения пациентов с ОКСпСТ. При развитии ОКСпСТ пациент на догоспитальном этапе получает ДААТ и ему как можно быстрее выполняют ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. На следующие сутки пациент получает вторую дозу начатой накануне антиагрегантной терапии и через 3 часа ему выполняют РОТЭМ. При СТ-ЕХТЕМ > 79 секунд режим ДААТ остается прежним, а ситуация интерпретируется как низкий риск наличия у пациента ГРА. При СТ-ЕХТЕМ < 79 секунд пациенту следует выполнить генетическое тестирование с поиском генов, определяющих ГРА. При их выявлении следует провести коррекцию антиагрегантной терапии в соответствии с данными генетического тестирования. Безусловно, этот концепт нуждается в проведении дополнительных исследований, которые позволят доказать или опровергнуть его клиническую эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Высокая распространенность комбинации аллелей, отвечающих за медленный метаболизм клопидогрела и тикагрелора, в сочетании с аспирином, подчеркивает значимость генетических факторов в индивидуальном подходе к антиагрегантной терапии.

2. Скорость метаболизма, определяемая ферментами метаболизма, участвующих в биоактивации клопидогрела и тикагрелора, особенно *CYP2C19*, играет ключевую роль в эффективности антиагрегантной терапии.

3. Агрегометрия и подавляющее большинство параметров РОТЭМ адекватно не отражают состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на антиагрегантную терапию у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения. Единственным гемостазиологическим параметром, который достоверно отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза, влияние на него антиагрегантных препаратов и факторов генетической резистентности к антиагрегантам у пациентов с ОКСпST на реанимационном этапе лечения, является показатель ротационной тромбоэластометрии – СТ-EXTEM.

4. При сравнении пациентов с наличием и отсутствием факторов, влияющих на ферменты метаболизма, участвующих в биоактивации клопидогрела и тикагрелора, тем самым отвечающих за медленный метаболизм препаратов, была выявлена корреляция в виде снижения коронарного кровотока до TIMI II, неполного восстановления перфузии у пациентов с наличием генетической резистентности.

5. Созданный алгоритм проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, основанный на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследования факторов генетической резистентности к антиагрегантам, отражает персонализированный подход и формирование нового концепта ведения пациентов с ОКСпST на реанимационном этапе лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клиническим фармакологам, анестезиологам-реаниматологам, кардиологам и/или врачам, осуществляющим лечение пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST:

- рекомендуется проведение анализа РОТЭМ с обязательной оценкой показателя ST-ЕХТЕМ на вторые сутки применения антиагрегантной терапии после начала заболевания для оценки её эффективности;
- необходимо учитывать, что если показатель ST-ЕХТЕМ более 79 секунд на фоне терапии антиагрегантными препаратами, то это с большой долей вероятности свидетельствует об отсутствии у пациента генетической резистентности к антиагрегантам;
- необходимо учитывать, что если показатель ST-ЕХТЕМ менее 79 секунд на фоне терапии антиагрегантными препаратами, то это может свидетельствовать о вероятности наличия у пациента генетической резистентности к антиагрегантам и требует проведения фармакогенетического тестирования для ее исключения;
- рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования для выявления генетической резистентности к антиагрегантам у пациентов, которых в результате ОКС с подъемом сегмента ST, развилась аневризма левого желудочка;
- рекомендуется использование предложенного алгоритма проведения двойной антиагрегантной терапии с целью осуществления персонализированного подхода к терапии пациентам с ОКС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АДФ	аденозиндифосфат
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АСТ	аспартатаминотрансфераз
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БСК	болезни системы кровообращения
БЛНПГ	блокада левой ножки пучка Гиса
БМ	быстрые метаболизаторы
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВСС	внезапная сердечная смерть
ГП	гликопротеин
ГПМ	генетический полиморфизм
ГР	генетическая резистентность
ГРА	генетическая резистентность к антиагрегантам
ДААТ	двойная антиагрегантная терапия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
иАПФ	ингибиторы АПФ
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМГ	интрамуральная гематома
ИМТ	индекс массы тела
ИСА	инфаркт-связанная артерия
КА	коронарная артерия
КАГ	коронарная ангиография
КДО	конечный диастолический объём

КСО	конечный систолический объем
КШ	коронарное шунтирование
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛЖ	левый желудочек
ММ	медленные метаболиты
МНО	международное нормализованное отношение
НМ	нормальные метаболиты
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСпST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОТА	оптическая трансмиссионная агрегометрия
ПКА	правая коронарная артерия
ПМ	промежуточные метаболиты
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ПТ	протромбиновое время
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РОТЭМ	ротационная тромбоэластометрия
СДКА	спонтанная диссекция коронарной артерии
СТА	световая трансмиссионная агрегометрия
ТЭГ	тромбоэластография
Фв	фактор Виллебранда
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ	циклооксигеназа
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭКА	эмболия коронарных артерий

ЭКГ	электрокардиограмма
ЭХО-КГ	эхокардиография
АНА	Американская ассоциация сердца
ACC	Американский колледж кардиологов
СТ	Coagulation time – время свертывания
CFT	Clot formation time – время образования сгустка
ESC	The European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов
FDA	Food and Drug Administration – агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США
LOF	Loss of function – потеря функции
MCF	Maximum clot firmness – максимальная плотность сгустка
PAR-1	ингибитор активируемых протеазой рецепторов
P-gp	P-гликопротеин
TXA2	тромбоксан A2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксентьев, С. Б. Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства / С. Б. Аксентьев, А. В. Соловьева, Д. С. Юневич // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 102–108. – DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4525.
2. Аневризма левой коронарной артерии: клиническое наблюдение / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Ю. В. Алфёров [и др.] // Наука молодых. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 605–612. – DOI: 10.23888/HMJ202194605-612.
3. Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме / И. М. Кузьмина, Д. С. Мархулия, К. А. Попугаев, К. В. Киселев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – № 10 (4). – С. 769–777. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777.
4. Бакунович, А. В. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов / А. В. Бакунович, К. Я. Буланова, Л. М. Лобанок // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2017. – № 4. – С. 40–51.
5. Барсуков, А. В. Коронарный спазм и вазоспастическая стенокардия / А. В. Барсуков, М. В. Кузнецов, Е. В. Борисова // Клиническая патофизиология. – 2023. – Т. 29. – № 1. – С. 3–27.
6. Бокарев, И. Н. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам / И. Н. Бокарев // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11. – № 2. – С. 103–107.
7. Власов, Т. Д. Артериальные и венозные тромбозы. Всегда ли применима триада Вирхова? / Т. Д. Власов, С. М. Яшин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 78–86. – DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-1-78-86.
8. Возможности шкалы PRECISE-DAPT в прогнозировании риска ишемических и геморрагических событий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (по данным регистрового исследования г. Кемерово) / Д. Ю. Седых, В. В. Кашталап,

Р. М. Велиева, О. Л. Барбараш // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 6. – С. 806–812. – DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-6-806-812.

9. Выбор и определение оптимальной концентрации индуктора агрегации тромбоцитов при интенсивной терапии пациентов с инфекцией COVID-19 / А. В. Марочков, А. Л. Липницкий, А. Г. Старовойтов [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 16–24. – DOI: 10.22263/2312-4156.2021.3.16.

10. Добровольский, А. Б. Лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза – скрининговые тесты / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 3 (119). – С. 52–57. – DOI: 10.15829/1560-4071-2015-03-52-57.

11. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) / И. И. Староверов, Р. М. Шахнович, М. Ю. Гиляров [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 4–77. – DOI: 10.24411/2076-4766-2020-10001.

12. Истинная аневризма левого желудочка при остром инфаркте миокарда: ближайшие и отдаленные исходы, прогностические факторы и лечение / О. С. Афонина, И. М. Кузьмина, А. В. Загребельный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 9. – С. 75–84. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3310.

13. Нарушения гемостаза у хирургических больных: руководство для врачей: монография / С. А. Бернс, М. М. Рыбка, А. Ю. Буланов [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 296 с. – DOI 10.33029/9704-6395-6-НАЕ-2021-1-296.

14. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы) / В. В. Плечев, Р. Ю. Рисберг, И. В. Бузаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 6. – № 66. – С. 102–108.

15. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 251–310. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4103.

16. Оценка влияния применения лекарственного препарата тикагрелор у пациентов с острым коронарным синдромом на выполнение целевого показателя «снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» в периоде 2022–2024 гг. / М. В. Журавлева, С. К. Зырянов, Ф. Н. Палеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 131–140. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4819.

17. Оценка уровня естественных антикоагулянтов в алгоритмах диагностики состояния системы гемостаза у пациентов кардиохирургического профиля / Е. А. Рогальская, М. М. Рыбка, Б. В. Мещанов [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 231–240. – DOI 10.24022/18146910-2021-18-3-231-240.

18. Патофизиология системы гемостаза. Методические разработки для самостоятельной работы студентов лечебного и педиатрического факультетов / под ред. проф. Г. В. Порядина. – М. : Российский государственный медицинский университет, 2013. – 39 с.

19. Петрова, О. В. Референтные значения агрегации тромбоцитов при исследовании импедансным методом с аденозиндифосфорной кислотой на агрегометре Multiplate / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 100–104. – DOI: 10.17691/stm2016.8.3.11.

20. Рациональная фармакотерапия заболеваний сердца и сосудов: Compendium / Ю. А. Карпов, М. М. Руда, З. А. Адырхаев [и др.]. – М. : Литтерра, 2024. – 720 с. – DOI: 10.33029/4235-0397-0-SSZ-2024-1-720.

21. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы / Н. С. Землянская, Г. А. Дербисалина, М. А. Арипов, В. В. Землянский // Наука и здравоохранение. – 2020. – № 4. – С. 32–48. – DOI: 10.34689/SH.2020.22.4.004.

22. Современные аспекты диагностики и лечения пациентов со спонтанной диссекцией коронарных артерий / Ш. Ш. Зайнобидинов, Д. А. Хелимский, А. А. Баранов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 8. – С. 106–118. – DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3193.

23. Спонтанная диссекция коронарной артерии: клинические случаи и литературная справка / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, К. В. Петросян [и др.] // Креативная кардиология. – 2020. – Т. 14. – № 1. – С. 71–81. – DOI: 10.24022/1997-3187-2020-14-1-71-81.

24. Тромболизис на догоспитальном этапе: исследование «Регистр пациентов с острым коронарным синдромом в Дальневосточном Федеральном округе (РОКС-ВОСТОК): лечение до госпитализации в стационар» / А. Л. Верткин, С. Н. Морозов, Н. Ю. Майкова [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 12. – С. 900–905.

25. Факторы периоперационного сердечно-сосудистого риска и пути его снижения у больных ишемической болезнью сердца при чрескожных коронарных вмешательствах / К. А. Назарова, О. В. Хилькевич, Г. К. Киякбаев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. – № 8. – С. 86–95.

26. Феномен «No-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии / М. М. Исхаков, Д. Р. Тагирова, Н. В. Газизов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 3. – С. 391–396. – DOI: 10.17750/KMJ2015-391.

27. Чещевик, В. Т. Тромбоцитарная агрегация. Механизм участия адгезивных молекул и митохондрий / В. Т. Чещевик, Д. Д. Жерносеков // Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук. – 2017. – № 2. – С. 51–61.

28. Чрескожные коронарные вмешательства : рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций [Электронный ресурс] / Рабочая группа ACC/АНА/SCAI // Российское кардиологическое общество. – 2005. – Режим доступа: <https://scardio.ru/content/images/documents/accahascai05rus.pdf> (дата обращения: 15.10.2024).

29. Шкалы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: место шкалы ОРАКУЛ / В. А. Бражник, Л. О. Минушкина, А. О. Аверкова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 1–8. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2333.

30. Ambrose, J. Myocardial Ischemia and Infarction / J. Ambrose // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. Vol. 47. – № 11. – P. 13–17. – DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.013.

31. Antiplatelet Resistance in Patients with Atherosclerosis / S. Locāne, E. Pucite, E. Miglane [et al.] // Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. – 2019. – Vol. 73. – № 4. – P. 373–378. – DOI: 10.2478/prolas-2019-0058.

32. Aspirin and Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes: Therapeutic Insights From the CURE Study / H. Jneid, D. L. Bhatt, R. Corti [et al.] // Archives of internal medicine. – 2003. – Vol. 163. – № 10. – P. 1145–1153. – DOI: 10.1001/archinte.163.10.1145.

33. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review / C. L. Campbell, S. Smyth, G. Montalescot, S. R. Steinhubl // Journal of the American Medical Association. – 2007. – Vol. 297. – № 18. – P. 2018–2024. – DOI: 10.1001/jama.297.18.2018.

34. Association between the C3435T polymorphism of ABCB1/MDR1 gene (rs1045642) and colorectal cancer susceptibility : a meta-analysis based on 11,339 subjects / L. Zhao, K. Li, W. Li, Z. Yang // Tumor Biology. – 2013. – Vol. 34. – № 3. – P. 1949–1957. – DOI: 10.1007/s13277-013-0740-0.

35. Associations between P2RY12 gene polymorphisms and risks of clopidogrel resistance and adverse cardiovascular events after PCI in patients with acute coronary syndrome / M. Li, H. Wang, L. Xuan [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96. – № 14. – Art. e6553. – DOI: 10.1097/MD.0000000000006553.

36. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study / P. Deharo, J. Quilici, L. Camoin-Jau // JACC: Cardiovascular Interventions. – 2017. – Vol. 10. – № 24. – P. 2560–2570. – DOI: 10.1016/j.jcin.2017.08.044.

37. Bhatt, D. L. Current Role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes / D. L. Bhatt, E. J. Topol // Journal of the American Heart

Association. – 2000. – Vol. 284. – № 12. – P. 1549–1558. – DOI: 10.1001/jama.284.12.1549.

38. Bruno, J. J. Ticlopidine / J. J. Bruno, B. A. Molony // Cardiovascular Drug Reviews. – 1983. – № 1. – P. 295–316. – DOI: 10.1111/j.1527-3466.1983.tb00453.x.

39. Cangrelor: Clinical Data, Contemporary Use, and Future Perspectives / L. De Luca, P. G. Steg, D. L. Bhatt [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2021. – Vol. 10. – № 13. – Art. e022125. – DOI: 10.1161/JAHA.121.022125.

40. Capodanno, D. Antiplatelet therapy: new pharmacological agents and changing paradigms / D. Capodanno, J. L. Ferreira, D. J. Angiolillo // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 316–329. – DOI: 10.1111/jth.12219.

41. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications / M. Chiong, Z. V. Wang, Z. Pedrozo [et al.] // Cell Death & Disease. – 2011. – Vol. 2. – № 12. – Art. e244. – DOI: 10.1038/cddis.2011.130.

42. Cattaneo, M. P2Y12 receptors: structure and function / M. Cattaneo // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 10–16. – DOI: 10.1111/jth.12952.

43. Christopher, N. F. Mechanisms of aspirin resistance / N. F. Christopher, A. Ferro // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – Vol. 141. – № 1. – P. 69–78. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.08.005.

44. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update / C. R. Lee, J. A. Luzum, K. Sangkuhl [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2022. – Vol. 112. – № 5. – P. 959–967. – DOI: 10.1002/cpt.2526.

45. Clopidogrel Therapy and CYP2C19 Genotype / L. Dean, M. Kane, V. M. Pratt [et al.] // Medical Genetics Summaries. – Bethesda : National Center for Biotechnology Information, 2012. – P. 58–87.

46. Clopidogrel: a review of its mechanism of action / P. Savi, P. Nurden, A. T. Nurden [et al.] // Platelets. – 1998. – Vol. 9. – № 3–4. – P. 251–255. – DOI: 10.1080/095371109876799.

47. Coronary Artery Aneurysms in ST-Elevation Myocardial Infarction (From a United States Based National Cohort) / K. Changal, T. Mir, R. Royfman [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2022. – № 171. – P. 23–27. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.01.059.

48. Coronary artery embolism and acute coronary syndrome: A critical appraisal of existing data / A. Monin, R. Didier, T. Leclercq [et al.] // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 34. – № 1. – P. 50–56. – DOI: 10.1016/j.tcm.2022.07.004.

49. Coronary artery spasm—Clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment / H. Yasue, H. Nakagawa, T. Itoh [et al.] // *Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – № 1. – P. 2–17. – DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.01.001.

50. CYP2C19*2 and CYP2C9*3 alleles are associated with stent thrombosis: a case-control study / A. M. Harmsze, J. W. van Werkum, J. M. Ten Berg [et al.] // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31. – № 24. – P. 3046–3053. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehq321.

51. De Luca, G. Risk profile and benefits from Gp IIb-IIIa inhibitors among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-regression analysis of randomized trials / G. De Luca, E. Navarese, P. Marino // *European Heart Journal*. – Vol. 30. – № 22. – P. 2705–2713. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehp118.

52. De-Escalation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes / S. Shoji, T. Kuno, T. Fujisaki [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 8. – P. 763–777. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.012.

53. Deshpande, N. V. Bleeding on dual antiplatelet therapy: real-life challenges / N. V. Deshpande, P. Admane, H. M. Mardikar // *European Heart Journal Supplements*. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–9. – DOI: 10.1093/eurheartj/sux041.

54. Di Cera, E. Thrombin / E. Di Cera // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2008. – Vol. 29. – № 4. – P. 203–254. – DOI: 10.1016/j.mam.2008.01.001.

55. Dobesh, P. P. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety / P. P. Dobesh, J. H. Oestreich // *Pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 34. – № 10. – P. 1077–1090. – DOI: 10.1002/phar.1477.

56. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting / F. Costa, D. Van Klaveren, F. Feres [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. 741–754. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.048.

57. Dual antiplatelet therapy in coronary artery disease: from the past to the future prospective / A. Mangieri, F. Gallo, A. Sticchi [et al.] // *Cardiovascular Intervention and Therapeutics*. – 2020. – Vol. 35. – № 2. – P. 117–129. – DOI: 10.1007/s12928-020-00642-w.

58. Duration of antiplatelet therapy after complex percutaneous coronary intervention in patients at high bleeding risk: a MASTER DAPT trial sub-analysis / M. Valgimigli, P. C. Smits, E. Frigoli [et al.] // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – № 33. – P. 3100–3114. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac284.

59. Early Aspirin Discontinuation After Coronary Stenting: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Wiebe, G. Ndrepepa, S. Kufner [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – № 2. – Art. e018304. – DOI: 10.1161/jaha.120.018304.

60. Economic effects of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention / P. Cowper, K. Udayakumar, M. Sketch [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45. – № 3. – P. 369–376. – DOI: 10.1016/j.jacc.2004.10.041.

61. Essential thrombocythemia presenting as acute coronary syndrome: case reports and literature review / N. Xiong, W. Gao, J. Pan [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 44. – № 1. – P. 57–62. – DOI: 10.1007/s11239-017-1490-4.

62. Evaluation of the TEG® platelet mapping™ assay in blood donors / L. Bochsén, B. Wiinberg, M. Kjølgaard-Hansen [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2007. – Vol. 5. – № 1. – Art. 3. – DOI: 10.1186/1477-9560-5-3.

63. Falk, E. Coronary Plaque Disruption / E. Falk, P. K. Shah, V. Fuster // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – № 3. – P. 657–671. – DOI: 10.1161/01.cir.92.3.657.

64. Ferreiro, J. L. Cangrelor: a review on its mechanism of action and clinical development / J. L. Ferreiro, M. Ueno, D. J. Angiolillo // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2009. – Vol. 7. – № 10. – P. 1195–1201. – DOI: 10.1586/erc.09.101.

65. Frelinger, A. L. Clopidogrel linking evaluation of platelet response variability to mechanism of action / A. L. Frelinger, A. D. Michelson // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 46. – № 4. – P. 646–647. – DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.039.

66. Frontroth, J. P. Light transmission aggregometry / J. P. Frontroth // *Methods in Molecular Biology*. – 2013. – Vol. 992. – P. 227–240. – DOI: 10.1007/978-1-62703-339-8_17.

67. Fuster, V. Aspirin: a Historical and Contemporary Therapeutic Overview / V. Fuster, J. M. Sweeny // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – № 7. – P. 768–778. – DOI: 10.1161/circulationaha.110.963843.

68. Galli, M. De-escalation of antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: Why, how and when? / M. Galli, D. J. Angiolillo // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Art. 975969. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.975969.

69. Giant Aneurysms in Coronary Arteries of a Young Woman / L. N. Ilyina , E. E. Vlasova , V. V. Kukharchuk [et al.] // *Kardiologiya*. – 2018. – Vol. 58. – № 1. – С. 84–89. – DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10085.

70. Görlinger, K. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) / K. Görlinger, D. Dirkmann, A. A. Hanke // *Trauma Induced Coagulopathy* / E. Gonzalez, H. Moore, E. Moore (eds). – Cham : Springer, 2016. – P. 267–298. – DOI: 10.1007/978-3-319-28308-1_18.

71. Gotlieb, A. I. Atherosclerosis and acute coronary syndromes / A. I. Gotlieb // *Cardiovascular Pathology*. – 2005. – Vol. 14. – № 4. – P. 181–184. – DOI: 10.1016/j.carpath.2005.03.007.

72. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial / D. Sibbing, D. Aradi, C. Jacobshagen [et al.] // *Lancet*.

– 2017. – Vol. 390. – № 10104. – P. 1747–1757. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.

73. Gurbel, P. A. Vorapaxar: a novel protease-activated receptor-1 inhibitor / P. A. Gurbel, Y.-H. Jeong, U. S. Tantry // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2011. – Vol. 20. – № 10. – P. 1445–1453. – DOI: 10.1517/13543784.2011.606809.

74. Han, X. PAR4 (Protease-Activated Receptor 4). PARticularly Important 4 Antiplatelet Therapy / X. Han, M. T. Nieman // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2018. – Vol. 38. – № 2. – P. 287–289. – DOI: 10.1161/atvbaha.117.310550.

75. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM) / L. Seyve, C. Richarme, B. Polack, R. Marlu // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2018. – Vol. 40. – № 1. – P. 84–93. – DOI: 10.1111/ijlh.12744.

76. In vitro effects of a kaolin-coated hemostatic dressing on anticoagulated blood / M. W. Cripps, C. C. Cornelius, P. A. Nakonezny [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 2018. – Vol. 85. – № 3. – P. 485–490. – DOI: 10.1097/TA.0000000000001999.

77. Incidence and Risk Factors for Antiplatelet Therapy–Related Bleeding Complications Among Elderly Patients After Coronary Stenting: A Multicenter Retrospective Observation / Q. Yanxia, X. Bing, Q. Xiaodong [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 661619. – DOI: 10.3389/fphar.2021.661619.

78. Increased Platelet Inhibition After Switching From Maintenance Clopidogrel to Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: Results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) Study / D. Angiolillo, J. Saucedo, R. DeRaad [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 56. – № 13. – P. 1017–1023. – DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.072.

79. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y₁₂ Receptor-Inhibiting Therapies / D. J. Angiolillo, F. Rollini, R. F. Storey [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – № 20. – P. 1955–1975. – DOI: 10.1161/circulationaha.117.031164.

80. Interoperator and Intraoperator Variability of Whole Blood Coagulation Assays: A Comparison of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry /

L. Anderson, I. Quasim, M. Steven [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2014. – Vol. 28. – № 6. – P. 1550–1557. – DOI: 10.1053/j.jvca.2014.05.023.

81. Intraplatform reproducibility and technical precision of gene expression profiling in 4 laboratories investigating 160 leukemia samples: the DACH study / A. Kohlmann, E. Haschke-Becher, B. Wimmer [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2008. – Vol. 54. – № 10. – P. 1705–1715. – DOI: 10.1373/clinchem.2008.108506.

82. Lassila, R. Platelet Function Tests in Bleeding Disorders / R. Lassila // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2016. – Vol. 42. – № 3. – P. 185–190. – DOI: 10.1055/s-0036-1571307.

83. Lee, K. De-Escalation of DAPT After ACS: Escalating the Odds of Getting It Right / K. Lee, A. Chatterjee, D. Acharya // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 78. – № 8. – P. 778–780. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.030.

84. Left Ventricular Reconstruction for Postinfarction Left Ventricular Aneurysm: Review of Surgical Techniques / A. Ruzza, L. S. C. Czer, F. Arabia [et al.] // *The Texas Heart Institute Journal*. – 2017. – Vol. 44. – № 5. – P. 326–235. – DOI: 10.14503/THIJ-16-6068.

85. Lip, G. Y. Coronary spasm in acute myocardial infarction / G. Y. Lip, K. K. Ray, M. F. Shiu // *Heart*. – 1998. – Vol. 80. – № 2. – P. 197–199. – DOI: 10.1136/hrt.80.2.197.

86. Lordkipanidzé, M. Platelet function testing as a biomarker for efficacy of antiplatelet drugs / M. Lordkipanidzé, D. So, J.-F. Tanguay // *Biomarkers in Medicine*. – 2016. – Vol. 10. – № 8. – P. 903–918. – DOI: 10.2217/bmm-2016-0070.

87. Lordkipanidzé, M. Possibility of a rebound phenomenon following antiplatelet therapy withdrawal: A look at the clinical and pharmacological evidence / M. Lordkipanidzé, J. G. Diodati, C. Pharand // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 123. – № 2. – P. 178–186. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.03.019.

88. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016 / S. A. Kozek-Langenecker, A. B. Ahmed, A. Afshari [et al.] // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2017. Vol. 34. – № 6. – P. 332–395. – DOI: 10.1097/EJA.0000000000000630.

89. Michelson, A. D. How I use laboratory monitoring of antiplatelet therapy / A. D. Michelson, D. L. Bhatt // *Blood*. – 2017. – Vol. 130. – № 6. – P. 713–721. – DOI: 10.1182/blood-2017-03-742338.

90. Montecucco, F. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments / F. Montecucco, F. Carbone, T. H. Schindler // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37. – № 16. – P. 1268–1283. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv592.

91. Mosesson, M. W. Fibrinogen and fibrin structure and functions / M. W. Mosesson // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2005. – Vol. 3. – № 8. – P. 1894–1904. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x.

92. Multiple electrode aggregometry and thromboelastography in thrombocytopenic patients with haematological malignancies / E. N. Opheim, T. O. Apelseth, S. J. Stanworth [et al.] // *Blood Transfusion*. – 2019. – Vol. 17. – № 3. – P. 181–190. – DOI: 10.2450/2018.0140-18.

93. Multiple electrode aggregometry: A new device to measure platelet aggregation in whole blood / O. Tóth, A. Calatzis, S. Penz [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – Vol. 96. – № 6. – P. 781–788. – DOI: 10.1160/th06-05-0242.

94. Nawarskas, J. J. Ticagrelor: A Novel Reversible Oral Antiplatelet Agent / J. J. Nawarskas, S. M. Clark // *Cardiology in Review*. – 2011. – Vol. 19. – № 2. – P. 95–100. – DOI: 10.1097/CRD.0b013e3182099d86.

95. Offermanns, S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors / S. Offermanns // *Circulation Research*. – 2006. – Vol. 99. – № 12. – P. 1293–1304. – DOI: 10.1161/01.RES.0000251742.71301.16.

96. Optimal duration of DAPT after second-generation drug-eluting stent in acute coronary syndrome / J. Y. Jang, D. H. Shin, J. S. Kim [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – № 11. – Art. e0207386. – DOI: 10.1371/journal.pone.0207386.

97. Pathophysiology of Atherosclerosis / S. Jebari-Benslaiman, U. Galicia-García, A. Larrea-Sebal [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 6. – Art. 3346. – DOI: 10.3390/ijms23063346.

98. Patrono, C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs / C. Patrono // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – Vol. 1. – № 8. – P. 1710–1713. – DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00284.x.

99. Performance of PRECISE-DAPT Score for Predicting Bleeding Complication During Dual Antiplatelet Therapy / S. Y. Choi, M. H. Kim, Y.-R. Cho [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – № 12. – Art. e006837. – DOI: 10.1161/circinterventions.118.006837.

100. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 / A. Li-Wan-Po, T. Girard, P. Farndon [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2010. – Vol. 69. – № 3. – P. 222–230. – DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03578.x.

101. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic assays to monitor clopidogrel therapy / B. Y. Alvitigala, L. V. Gooneratne, G. R. Constantine [et al.] // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2020. – Vol. 8. – № 6. – Art. e00686. – DOI: 10.1002/prp2.686.

102. PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1 / C. Oshiro, L. Mangravite, T. Klein, R. Altman // *Pharmacogenet Genomics*. – 2010. – Vol. 20. – № 3. – P. 211–216. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333b99c.

103. PharmVar GeneFocus: CYP2C19 / M. R. Botton, M. Whirl-Carrillo, A. L. Del Tredici [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 109. – № 2. – P. 352–366. – DOI: 10.1002/cpt.1973.

104. PharmVar GeneFocus: CYP3A5 / C. Rodriguez-Antona, J. L. Savieo, V. M. Lauschke [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 112. – № 6. – P. 1159–1171. – DOI: 10.1002/cpt.2563.

105. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications / K. Koltai, G. Kesmarky, G. Feher [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 8. – Art. 1803. – DOI: 10.3390/ijms18081803.

106. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / S. D. Wiviott, E. Braunwald, C. H. McCabe [et al.] // *The New-England Medical Review*

and Journal. – 2007. – Vol. 357. – № 20. – P. 2001–2015. – DOI: 10.1056/NEJMoa0706482.

107. Prasugrel Versus Ticagrelor in Patients With Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study / Z. Motovska, O. Hlinomaz, R. Miklik [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – № 21. – P. 1603–1612. – DOI: 10.1161/circulationaha.116.024823.

108. Prisco, D. Point-of-Care Testing of Hemostasis in Cardiac Surgery / D. Prisco, R. Paniccia // *Thrombosis Journal*. – 2003. – Vol. 1. – № 1. – Art. 1. – DOI: 10.1186/1477-9560-1-1.

109. Prizel, K. R. Coronary Artery Embolism and Myocardial Infarction: A Clinicopathologic Study of 55 Patients / K. R. Prizel, G. M. Hutchins, B. H. Bulkley // *Annals of Internal Medicine*. – 1978. – Vol. 88. – № 2. – P. 155–161. – DOI: 10.7326/0003-4819-88-2-155.

110. Questions and answers on antithrombotic therapy and revascularization strategies in non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS): a companion document of the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / E. Barbato, J. Mehilli, D. Sibbing [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 14. – P. 1368–1378. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa601.

111. Quinn, M. J. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors, Recognition of a Two-Edged Sword? / M. J. Quinn, E. F. Plow, E. J. Topol // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – № 3. – P. 379–385. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000019581.22812.B2.

112. Ranucci, M. Platelet Contribution to Clot Strength in Thromboelastometry: Count, Function, or Both? / M. Ranucci, U. Di Dedda, E. Baryshnikova // *Platelets*. – 2020. – Vol. 31. – № 1. – P. 88–93. – DOI: 10.1080/09537104.2019.1581920.

113. Risk factors for venous and arterial thrombosis / E. Previtali, P. Bucciarelli, S. M. Passamonti, I. Martinelli // *Blood transfusion*. – 2011. – Vol. 9. – № 2. – P. 120–138. – DOI: 10.2450/2010.0066-10.

114. ROTEM Testing for Direct Oral Anticoagulants / B. Korpálová, M. Samoš, T. Bolek, L. Kühnelová [et al.] // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2021. – Vol. 47. – № 7. – P. 815–823. – DOI: 10.1055/s-0041-1726372.
115. Schäfer, A. Focused update on dual antiplatelet treatment : ESC guidelines 2017 / A. Schäfer, J. Bauersachs // *Herz*. – 2017. – Vol. 42. – № 8. – P. 739–745. – DOI: 10.1007/s00059-017-4634-6.
116. Screening for platelet function disorders with Multiplate and platelet function analyzer / F. C. Moenen, M. J. A. Vries, P. J. Nelemans [et al.] // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30. – № 1. – P. 81–87. – DOI: 10.1080/09537104.2017.1371290.
117. Short Versus Long Duration of DAPT After DES Implantation: A Meta-Analysis / G. Stefanini, G. Siontis, D. Cao [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – № 9. – P. 953–954. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1158.
118. Short-Term DAPT and DAPT De-Escalation Strategies for Patients With Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / T. Kuno, A. Watanabe, S. Shoji [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2023. – Vol. 16. – № 9. – Art. e013242. – DOI: 10.1161/circinterventions.123.013242.
119. Significance of antiplatelet therapy in emergency myocardial infarction treatment / A. Komosa, M. Lesiak, A. Siniawski [et al.] // *Postępy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology*. – 2014. – Vol. 10. – № 1. – P. 32–39. – DOI: 10.5114/pwki.2014.41466.
120. Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence / F. Condello, C. Spaccarotella, S. Sorrentino [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 3. – Art. 1238. – DOI: 10.3390/jcm12031238.
121. Switching from clopidogrel to prasugrel in patients having coronary stent implantation / G. Parodi, G. De Luca, B. Bellandi [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2014. – Vol. 38. – № 3. – P. 395–401. – DOI: 10.1007/s11239-013-1040-7.
122. Teng, R. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in Japanese and Caucasian volunteers / R. Teng, K. Butler

// International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 52. – № 6. – P. 478–491. – DOI: 10.5414/cp202017.

123. The CYP2C19*17 variant is not independently associated with clopidogrel response / J. P. Lewis, S. H. Stephens, R. B. Horenstein [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2013. – Vol. 11. – № 9. – P. 1640–1646. – DOI: 10.1111/jth.12342.

124. The emergent phenomenon of aspirin resistance: insights from genetic association studies / M. Ferreira, M. Freitas-Silva, J. Assis [et al.] // Pharmacogenomics. – 2020. – Vol. 21. – № 2. – P. 125–140. – DOI: 10.2217/pgs-2019-0133.

125. The influence of CYP2C19*2 and *17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting / A. M. Harmsze, J. W. van Werkum, C. M. Hackeng [et al.] // Pharmacogenetics and Genomics. – 2012. – Vol. 22. – № 3. – P. 169–175. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e32834ff6e3.

126. The predictive value of multiple electrode platelet aggregometry (multiplate) in adult cardiac surgery / C. Schimmer, K. Hamouda, S. P. Sommer [et al.] // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – Vol. 61. – № 8. – P. 733–743. – DOI: 10.1055/s-0033-1333659.

127. The Role of Clopidogrel in 2020: A Reappraisal / G. Patti, G. Micieli, C. Cimminiello, L. Bolognese // Cardiovascular Therapeutics. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 8703627. – DOI: 10.1155/2020/8703627.

128. The Role of Genetic Polymorphism and Other Factors on Clopidogrel Resistance (CR) in an Asian Population with Coronary Heart Disease (CHD) / M. A. Akkaif, N. A. A. Daud, A. Sha'aban [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 7. – Art. 1987. – DOI: 10.3390/molecules26071987.

129. The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence / J. W. van Werkum, A. M. Harmsze, E. H. Elsenberg [et al.] // Platelets. – 2008. – Vol. 19. – № 7. – P. 479–488. – DOI: 10.1080/09537100802317918.

130. Thrombin generation for the control of heparin treatment, comparison with the activated partial thromboplastin time / R. Al Dieri, S. Alban, S. Béguin, H. C. Hemker // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2004. – Vol. 2. – № 8. – P. 1395–1401. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00798.x.

131. Thrombosis and platelets: an update / M. Koupenova, B. E. Kehrel, H. A. Corkrey, J. E. Freedman // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 11. – P. 785–791. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw550.

132. Ticagrelor Compared With Clopidogrel by Geographic Region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial / K. W. Mahaffey, D. M. Wojdyla, K. Carroll [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – № 5. – P. 544–554. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047498.

133. Ticagrelor resistance: a case series and algorithm for management of non-responders / D. Laurent, W. S. Dodd, C. Small [et al.] // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2022. – Vol. 14. – № 2. – P. 179–183. – DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-017638.

134. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes / L. Wallentin, R. C. Becker, A. Budaj [et al.] // *The New-England Medical Review and Journal*. – 2009. – Vol. 361. – № 11. – P. 1045–1057. – DOI: 10.1056/Nejmoa0904327.

135. Time-Dependent Myocardial Necrosis in Patients With ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction Without Angiographic Collateral Flow Visualized by Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Results From the Multicenter STEMI-SCAR Project / S. Greulich, A. Mayr, S. Gloekler [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8. – № 12. – Art. e012429. – DOI: 10.1161/jaha.119.012429.

136. Tomaiuolo, M. Regulation of Platelet Activation and Coagulation and Its Role in Vascular Injury and Arterial Thrombosis / M. Tomaiuolo, L. F. Brass, T. J. Stalker // *Interventional Cardiology Clinics*. – 2017. – Vol. 6. – № 1. – P. 1–12. – DOI: 10.1016/j.iccl.2016.08.001.

137. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach / A.-A. Weber, B. Przytulski, A. Schanz [et al.] // *Platelets*. – 2002. – Vol. 13. – № 1. – P. 37–40. – DOI: 10.1080/09537100120104890.

138. Use of the VerifyNow point of care assay to assess the pharmacodynamic effects of loading and maintenance dose regimens of prasugrel and ticagrelor / D. J. Angiolillo, L. Been, M. Rubinstein [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51. – № 3. – P. 741–747. – DOI: 10.1007/s11239-021-02386-7.

139. Van de Werf, F. Dual antiplatelet therapy in high-risk patients / F. Van de Werf // *European Heart Journal Supplements*. – 2007. – Vol. 9. – № 1. – P. 3–9. – DOI: 10.1093/eurheartj/sum016.

140. Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) / L. M. Hodges, S. M. Markova, L. W. Chinn [et al.] // *Pharmacogenet Genomics*. – 2011. – Vol. 21. – № 3. – P. 152–161. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283385a1c.

141. Vlachojannis, G. Clopidogrel Resistance: Current Aspects and Future Directions / G. Vlachojannis, G. Dimitropoulos, D. Alexopoulos // *Hellenic journal of cardiology*. – 2011. – Vol. 52. – № 3. – P. 236–245.

142. Warlo, E. M. K. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease / E. M. K. Warlo, H. Arnesen, I. Seljeflot // *Thrombosis Journal*. – 2019. – Vol. 17. – № 11. – P. 1–9. – DOI: 10.1186/s12959-019-0197-5.

143. Wiviott, S. D. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes / S. D. Wiviott, P. G. Steg // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 292–302. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60213-6.

144. Wiviott, S. D. Prasugrel / S. D. Wiviott, E. M. Antman, E. Braunwald // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – № 4. – P. 394–403. – DOI: 10.1161/circulationaha.109.921502.

145. Zhang, Z. Predictive risk factors of early onset left ventricular aneurysm formation in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / Z. Zhang, J. Guo // *Heart Lung*. – 2020. – Vol. 49. – № 1. – P. 80–85. – DOI: 10.1016/j.hrtlng.2019.09.005.

146. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 119–177. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

147. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 87–165. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.