

Дё Валерия Анатольевна

**ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ  
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
И НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)  
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители:**

**Остроумова Ольга Дмитриевна**, доктор медицинских наук, профессор

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Явелов Игорь Семенович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

**Зырянов Сергей Кенсаринович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «24» апреля 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <https://www.rmaro.ru>. Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остаётся главной причиной смертности по всему миру, в том числе в России (Смелов П.А. и др., 2021). Примерно у 10% пациентов с ИБС, встречается фибрилляция предсердий (ФП), а, с другой стороны, у 40% пациентов с диагностированной ФП уже имеется или развивается со временем ИБС, в ряде случаев манифестируя острым коронарным синдромом (ОКС) (Gresco A., 2022). При лечении пациентов с ОКС всё чаще прибегают к проведению чрескожного коронарного вмешательства и стентирования, после чего пациентам требуется назначение двойной антиагрегантной терапии (ДАТ), а при наличии сопутствующей ФП – двойной антитромботической терапии (ДАТТ), в том числе в виде сочетания клопидогрела с антикоагулянтом (преимущественно прямым оральным антикоагулянтом (ПОАК) при неклапанном варианте аритмии) в среднем на срок до одного года (Кочетков А.И. и др., 2024). Подобный алгоритм терапии сопровождается закономерным повышением риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих (Кочетков А.И. и др., 2024). Одним из способов повышения безопасности фармакотерапии является использование фармакогенетики (Baturina O. et al., 2023). В настоящее время существуют исследования, демонстрирующие влияние изменений в различных генах (*CYP2C19*, *CYP3A4*, *CES1*, *CYP1A2*) на метаболизм, биодоступность и индивидуальную вариабельность концентрации клопидогрела (Sawayama Y. et al., 2020), следовательно, аллели данных генов могут быть детерминантой для развития нежелательных реакций, в том числе кровотечений.

### **Степень разработанности темы исследования**

В аспекте возможностей персонафикации антитромботической терапии клопидогрелом, как наиболее часто применяемого представителя группы ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, особое место занимает изучение особенностей цитохрома P450 (*англ.*: cytochrome P450, CYP) 2C19 с позиций фармакогенетики, поскольку данный цитохром играет центральную роль в метаболизме препарата (Baturina O. et al., 2023). В настоящее время результаты исследований, рассматривающих вопросы эффективности и безопасности применения клопидогрела, неоднозначны, а их результаты противоречивы (Lee S.H. et al., 2023; Coons J.C. et al., 2022). В научной литературе имеется лишь одна работа (Sychev D.A. et al., 2020) по изучению роли генетически детерминированных особенностей метаболизма клопидогрела в клинических исходах при его сочетанном применении с ПОАК.

На сегодняшний день остаются малоизученными детальные взаимосвязи полиморбидности с риском геморрагических событий у пациентов в условиях ДАТ и ДАТТ,

а возможная взаимосвязь между состоянием когнитивных функций и возникновением кровотечений на фоне ДАТ и ДАТТ практически не изучена. В доступной литературе отсутствуют исследования, где изучалась бы возможная взаимосвязь с риском кровотечений в условиях различных режимов антитромботической терапии (ДАТ и ДАТТ) особенностей структурно-функционального ремоделирования сердца. Данный вопрос представляет интерес в связи с тем, что имеющиеся литературные данные указывают на определенные различия в характере изменений в миокарде левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с сочетанием ИБС и ФП в сравнении с больными с ИБС без сопутствующей ФП (Кочетков А.И. и др., 2024). Такие данные могли бы стать дополнительными предикторами, позволяющими повысить достоверность современных шкал, используемых в стратификации риска геморрагических событий в условиях использования ДАТ и ДАТТ.

### **Цель исследования**

Повышение безопасности комбинированной антитромботической терапии путём персонализации применения клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с неклапанной фибрилляцией предсердий, на основе клинических параметров и фармакогенетических биомаркёров.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать структуру сопутствующих заболеваний и назначенных лекарственных средств у пациентов старше 65 лет с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий.
2. Определить влияние клинических параметров на появление геморрагических осложнений при приеме клопидогрела в комбинации с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с ишемической болезнью сердца и при приёме комбинированной антитромботической терапии (клопидогрел + ривароксабан / аписабан) у пациентов с ишемической болезнью сердца и неклапанной фибрилляцией предсердий.
3. Рассмотреть структурно-функциональные особенности левых отделов сердца у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий и их возможную взаимосвязь с развитием геморрагических осложнений, возникших на фоне двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела.
4. Уточнить состояние когнитивных и психических функций и качества жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий и их возможную взаимосвязь с возникновением кровотечений,

ассоциированных с приемом клопидогрела в составе двойной антитромботической терапии.

5. Оценить влияние носительства различных аллелей и генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* на уровень остаточной равновесной концентрации клопидогрела у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий.

6. Изучить взаимосвязь фармакокинетических и фармакогенетических параметров с наличием кровотечений у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе в сочетании с фибрилляцией предсердий, получающих клопидогрел.

### **Научная новизна исследования**

У пациентов с сочетанием ИБС и ФП изучена структура сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений и установлено, что в данной группе пациентов наиболее часто встречаются хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–IV функциональных классов (ФК), артериальная гипертензия (АГ), анемия, инсульт в анамнезе, ожирение I–III степени и сахарный диабет 2 типа. У пациентов с сочетанием ИБС и ФП обнаружено выраженное бремя полиморбидности и полипрагмазии и частое использование нерациональных стратегий антитромботической фармакотерапии. Продемонстрировано, что у пациентов с сочетанием ИБС и ФП очень часто (в 70% случаев) имеет место отсутствие назначения показанной антикоагулянтной терапии. Подробно изучена структура геморрагических осложнений у пациентов с ИБС, в том числе с сопутствующей ФП и обнаружено, что наиболее частым типом геморрагических событий являлись носовые кровотечения и синяки. Выполнен анализ возможной роли факторов, ассоциированных с развитием кровотечений при применении двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела.

Проведен сравнительный анализ структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей ФП и геморрагических событий. Выявлено, что в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без таковых были статистически значимо выше скорость глобального продольного стрейна ЛЖ и статистически значимо больше количество пациентов со значениями стрейна ЛП меньше нормы.

Детализирована роль наличия ФП у пациентов с ИБС в отношении когнитивного статуса. Установлено, что данная аритмия ассоциируется с когнитивным снижением согласно тестированию по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС), в том числе после поправки на возраст. Впервые проанализирована возможная взаимосвязь между когнитивными нарушениями и наличием кровотечений у пациентов с ИБС, в том

числе с наличием сопутствующей ФП. Показано, что среди пациентов с наличием кровотечений как в анамнезе, так и при проспективном наблюдении имеет место лучший уровень когнитивного функционирования по сравнению с больными без геморрагических событий. Обнаружено, что у пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения имеют место больший балл по шкале депрессии и худшее качество жизни.

Выполнено фармакокинетическое исследование и фармакогенетическое тестирование по полиморфным вариантам гена *CYP2C19*, у пациентов с ИБС, получавших комбинированную антитромботическую терапию, и обнаружено, что кровотечения чаще возникали у носителей аллеля *CYP2C19\*17* (фенотипы «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболизаторы). Установлено, что носительство генотипа *CYP2C19\*17/\*17* («сверхбыстрые» метаболизаторы) представляет собой единственный фактор, статистически значимо ассоциированный с развитием кровотечений в наблюдаемой когорте больных.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Полученные в настоящем исследовании результаты актуализируют важность разработки новых и совершенствования имеющихся подходов к ведению пациентов с ИБС в условиях полиморбидности, а также подчёркивают значимость проблемы полипрагмазии и нерациональных лекарственных назначений в клинической практике. Выявленный тренд к более высокой распространённости генотипов *CYP2C19\*17/\*17* и *CYP2C19\*1/\*17* в группе пациентов с ИБС, получавших антитромботическую терапию на основе клопидогрела и имевших кровотечения, формирует основу для более масштабных исследований с целью понимания детальной роли фармакогенетики в бремени риска геморрагических событий и дальнейшего внедрения персонализированного подхода к фармакотерапии на уровне системы здравоохранения. Подтверждена необходимость регулярного пересмотра назначенных лекарственных средств (ЛС) с целью выявления полипрагмазии, нерациональных стратегий терапии и назначения рекомендуемых, но отсутствующих ЛС.

Установлено, что повышение безопасности двойной антитромботической терапии на основе клопидогрела у пациентов с ИБС, в том числе в сочетании с ФП, может быть реализовано путем проведения фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19*, что отражает суть активно развивающегося в настоящее время персонифицированного подхода в клинической медицине.

Аналогичным образом вызывает интерес место психосоматики в проблеме кровотечений у пациентов с ИБС, находящихся на комбинированной антитромботической терапии, что также могло бы стать целью будущих исследований. Показано, что у

пациентов с ИБС с наличием малых кровотечений на фоне антитромботической терапии следует рассмотреть возможность выполнения оценки психического статуса на предмет наличия депрессии и/или тревожных расстройств и качества жизни. В дополнение к этому, в отдельных случаях может быть целесообразно проведение когнитивного тестирования, поскольку когнитивный статус может влиять на клинические характеристики антитромботической терапии, и учёт и модификация этого фактора потенциально могут способствовать лучшим исходам у пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями и правилами доказательной медицины. На 1 этапе проведён анализ историй болезней 187 пациентов 65 лет и старше с ИБС+ФП, проходивших лечение в терапевтическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы с целью оценки структуры сопутствующих заболеваний и лекарственных назначений (на наличие полипрагмазии, препаратов с антихолинэргической активностью, соответствие STOPP/START-критериям). Во 2 этап исследования было включено 150 пациентов. В рамках диссертационной работы использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования: комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка геморрагических осложнений с помощью специальной анкеты кровотечений, изучение когнитивных и психических функций, оценка качества жизни, результатов лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови), эхокардиография (ЭхоКГ) с применением методики speckle tracking, генотипирование по полиморфным маркерам гена (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией) *CYP2C19*, фармакокинетическое исследование (определение остаточной равновесной концентрации клопидогрела).

Диссертационная работа выполнена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, «Этические принципы» проведения научных медицинских исследований с участием человека" с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №11 от 13.09.2022 г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета (протокол № 8 от 13.10.2022 г.).

## Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий в возрасте 65 лет и старше наиболее часто в структуре сопутствующих заболеваний встречаются хроническая сердечная недостаточность I–IV функционального класса, артериальная гипертензия, анемия, инсульт в анамнезе, сахарный диабет 2 типа.

2. Фармакотерапия пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий нуждается в оптимизации: несмотря на наличие полипрагмазии и приема потенциально нерекомендованных лекарственных средств: у большинства пациентов (70%) отсутствовало назначение антикоагулянтов, причем чем старше были пациенты, тем реже им назначали антикоагулянтную терапию.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием кровотечений на фоне приема антитромботических препаратов наличие кровотечений ассоциировано с большим количеством баллов по шкале депрессии, с худшим качеством жизни и с лучшим когнитивным функционированием.

4. Развитие геморрагических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, в том числе с сопутствующей фибрилляцией предсердий, взаимосвязано с увеличением скорости глобального продольного стрейна левого желудочка и снижением стрейна левого предсердия.

5. Использование фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту rs12248560 гена *CYP2C19* позволяет прогнозировать возникновение геморрагических осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих двойную антитромботическую терапию.

## Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности результатов получена благодаря включению в исследование достаточного числа пациентов (на 1 этапе - 187 историй болезней, на 2 этапе - 150 пациентов), а также применению современных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, адекватных поставленной цели и поставленным задачам. Методы исследования включали клинические методы обследования пациентов, оценку риска инсульта и тромбоэмболических осложнений по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, оценку риска кровотечений по шкале HAS-BLED, анализ когнитивного и психического статуса с помощью специальных шкал, оценку качества жизни, оценку полиморбидности с помощью определения индекса коморбидности Чарлсон; лабораторные исследования: генотипирование по полиморфным маркерам гена *CYP2C19* с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией; инструментальные исследования: Speckle tracking ЭхоКГ. Все вышеуказанные методы были тщательно

подобраны для достижения цели и задач диссертационного исследования. Продолжительность периода наблюдения в проспективной части 2 этапа исследования составила 16 недель. Степень достоверности полученных результатов также подтверждается использованием современной методики обработки информации, с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 26.0. Обработка полученных данных проводилась с применением обоснованных и адекватных поставленным цели и задачам статистических методов, включая линейный регрессионный анализ и логистический регрессионный анализ.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол № 28 от 13 декабря 2024 г.).

Результаты работы были представлены в виде 5 устных докладов на конференциях, в том числе всероссийских с международным участием и международных: 12 межвузовская конференция молодых врачей-исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний» 22.02.2023 (г. Москва, РФ), Межвузовская научно-практическая конференция молодых врачей – исследователей «Терапия и полиморбидная патология в практике врача клинических специальностей (памяти профессора А.А. Кириченко)» 19.09.2023 (г. Москва, РФ, 2023 г.); X форум молодых кардиологов «Движение вверх» 22-23.06.2023 (г. Кемерово, РФ), 12 Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» 21.10.2023 (г. Самара, РФ), 22<sup>nd</sup> European Congress of Internal Medicine 09.03.2024 (Istanbul, Turkey).

#### **Личный вклад автора**

Автор играл основную роль в выполнении данной работы на всех этапах. Автору принадлежит ведущая роль в выборе темы диссертационного исследования, в формировании его дизайна, определения методологического подхода к решению поставленных задач и необходимых для этого инструментов (методов исследования). Автором самостоятельно проводился анализ научной литературы по тематике диссертации. Автор лично проводил клинический осмотр пациентов, выполнял оценку их когнитивного и психического статуса, выполнял сбор и подготовку биоматериала для дальнейших лабораторных исследований, принимал участие в проведении лабораторных и инструментальных исследований. Автором самостоятельно была разработана и сформирована база данных и лично были проведены статистическая обработка данных, анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены и

опубликованы основные результаты работы в научных публикациях, автором лично доложены результаты исследования на научно-практических конференциях. Автор лично подготовил текст диссертации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п. 2 - изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п. 3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностики и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п. 4 - изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; п. 8 - совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику. По специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п. 8. - исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; п. 10. - проведение фармакогенетических исследований; п. 16 - изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции; п. 18. - фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний; п. 20 - разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности). Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования этих специальностей.

### **Внедрение результатов в практику**

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси и кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Основные положения данного исследования внедрены в деятельность терапевтического и кардиологического отделений и в работу клинического фармаколога ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» и в деятельность

терапевтического, кардиологического отделений и отделения функциональной диагностики ООО «Скандинавский Центр Здоровья».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 8 статей и 2 тезисов в рецензируемых научных журналах из Перечня ВАК, в том числе 1 статья и 2 тезисов в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и/или Web of Science.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 264 страницах, включает 110 таблиц. Диссертация написана в традиционном стиле, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов (две главы) и обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и библиографического списка использованной литературы, включающего 416 источников, в том числе 48 отечественных и 368 иностранных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы исследования**

На **1 этапе** исследования проанализированы 187 историй болезни пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с ИБС и ФП, находившихся на лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ "ГВВ №2 ДЗМ" в период с 01.11.2018 г. по 30.04.2019 г. (плановый канал госпитализации), на предмет наличия полипрагмазии и соответствия STOPP/START-критериям. **Критерии включения на 1 этапе:** пациенты обоего пола  $\geq 65$  лет с сочетанием ИБС и ФП неклапанной этиологии. **Критерии невключения на 1 этапе:** возраст  $< 65$  лет. **Критерии исключения на 1 этапе:** не применимо.

На **2 этапе** в исследование были включены 150 пациентов, которые принимали клопидогрел в составе ДАТ или ДАТТ. **Критерии включения на 2 этапе:** пациенты обоего пола  $\geq 18$  лет и старше; пациенты с ИБС, принимающие клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту (АСК) (группа 1); пациенты с ИБС и сопутствующей ФП неклапанной этиологии, принимающие клопидогрел и ривароксабан / апиксабан (группа 2); наличие подписанного информированного согласия. **Критерии невключения на 2 этапе исследования:** возраст  $< 18$  лет; беременность, лактация; пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней/тяжелой степени; скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 15$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по СКД-ЕРІ; клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта менее 15 мл/мин; ФП, возникновение которой ассоциировано с оперативными вмешательствами на сердце, тиреотоксикозом, злоупотреблением алкоголем и т.п.; клинически значимое активное кровотечение на момент включения; перенесенный острый коронарный синдром

<3 месяцев назад; состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий: хирургические операции высокого риска, травмы головного и спинного мозга, переломы в течение предыдущих 3 месяцев; постоянный прием других ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов (кроме клопидогрела); обильное кровотечение любой локализации; состояние после перенесённого геморрагического инсульта (или ишемический инсульт с геморрагической трансформацией) в течение последних 12 месяцев; внутричерепное кровотечение в анамнезе; пациенты в стадии обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки; анемия (Hb <100 г/л) или тромбоцитопения (<100x10<sup>9</sup>/л) любой этиологии; пациенты с известными артериовенозными мальформациями, аневризмами сосудов или патологией сосудов головного или спинного мозга (из анамнеза); наличие сопутствующей патологии: пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (васкулиты, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и др.) по данным анамнеза; пациенты с заболеваниями крови, влияющими на гемостаз; пациенты с онкологическими заболеваниями; пациенты с выраженной печеночной недостаточностью (класс В и С по Чайлд-Пью), холестатической желтухой; пациенты с тяжелыми психическими расстройствами; повышенная чувствительность к клопидогрелу, ривароксабану, апиксабану; одновременное применение репаглинида; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; приём варфарина или дабигатрана; отказ дать информированное согласие; ожидаемая низкая приверженность лечению. **Критерии исключения на 2 этапе:** отказ от участия в исследовании; беременность; несоблюдение графика визитов для проведения контрольных обследований; развитие острого коронарного синдрома после включения в исследование; отмена клопидогрела, в том числе назначение другого ингибитора P2Y12; отмена АСК; отмена антикоагулянтной терапии апиксабаном / ривароксабаном, в том числе замена на другую схему (варфарин, дабигатран) (для пациентов из 2 группы).

**Дизайн исследования:** 1 этап исследования – ретроспективное, 2 этап исследования – открытое, проспективное, в параллельных группах. 2 этап включал 5 визитов: 2 очных и 3 телефонных. На 1ом визите подписывалось информированное согласие, проводились комплексное клиническое обследование, ретроспективная оценка кровотечений, анализ сопутствующих заболеваний с подсчетом индекса коморбидности Чарлсон, оценка качества жизни, лекарственных назначений, результатов лабораторных исследований, производился забор крови для фармакокинетического и фармакогенетического исследования. Визиты 2, 3, 4 (телефонные) были проведены, соответственно, через 4, 8, 12 недель ( $\pm$  1 день) после визита 1. Информация о кровотечениях была получена с помощью

специального опросника во время телефонного звонка; данные о тромбоемболических событиях, полученных в ходе телефонных визитов, впоследствии были подтверждены предоставленной пациентом соответствующей медицинской документацией. Визит 5: проводилось повторное клиническое обследование, сбор информации о кровотечениях и сбор данных о тромбоемболических событиях.

**Клиническая характеристика пациентов (1 этап)** представлена в Таблице №1.

**Таблица № 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 1 этапе**

<b>Параметр</b>	<b>Пациенты с ИБС и ФП, n=187</b>
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	88 [82; 90]
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	151 (80,8%) / 36 (19,3%)
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	75 (40,1%)
Постоянная форма ФП, абс. (%)	104 (55,6%)
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	8 (4,3%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1; Q3]	27,6 [23,9; 31,3]
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	130 [130; 140]
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	80 [80; 80]
ЧСС, уд./мин, Ме [Q1; Q3]	79 [70; 85]
Итоговый балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, баллы, Ме [Q1; Q3]	6 [5; 7]
Пациенты с высоким риском ТЭО#, абс. (%)	187 (100%)
Итоговый балл по HAS-BLED, баллы, Ме [Q1; Q3]	3 [3; 4]
Пациенты с высоким риском кровотечений##, абс. (%)	154 (82,4%)

*Примечания (здесь и в Таблице № 2): # - высокий риск тромбоемболических осложнений - балл по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥3 баллов для женщин и ≥2 баллов для мужчин, ## - высокий риск кровотечений - ≥3 баллов по HAS-BLED; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ТЭО – тромбоемболические осложнения, ФП – фибрилляция предсердий, ЧСС – частота сердечных сокращений.*

**Клиническая характеристика пациентов (2 этап).** В 1 группу были включены пациенты с ИБС без ФП (n=77, возраст 38 - 87 лет, медиана возраста 63 года), принимавшие клопидогрел 75 мг/сут и АСК 75-100 мг/сут. Во 2 группу включены пациенты с ИБС в сочетании с ФП (n=73, возраст 47 - 88 лет, медиана возраста 70 лет), получавшие клопидогрел 75 мг/сут и ривароксабан или апиксабан (Таблица № 2).

**Лабораторные и инструментальные методы исследования.** Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование. Оценка когнитивных и психических

**Таблица № 2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на 2 этапе**

Параметр	Группа 1 ИБС без ФП n=77	Группа 2 ИБС+ФП n=73	p
Возраст, годы, Ме [Q1;Q3]	63 [57; 71]	70 [61,5;74,0]	<b>0,002*</b>
Женщины, абс. (%) / мужчины, абс. (%)	15 (19,5%) / 62 (80,5%)	15 (20,6%) / 58 (79,5%)	0,75
Европеоиды, абс. (%)	77 (100%)	73 (100%)	---
Время после ОКС, недели, Ме[Q1;Q3]	29 [22; 35]	30 [20,75; 34]	0,90
Исходы ОКС:			
нестабильная стенокардия	50 (64,9%)	44 (60,3%)	0,40
ИМпST	22 (28,6%)	23 (31,5%)	0,42
ИМбпST	5 (6,5%)	6 (8,2%)	0,76
ЧКВ со стентированием во время ОКС	59 (76,6%)	56 (76,7%)	0,57
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , Ме [Q1;Q3]	27,5 [24,8;29,8]	29,0 [26,3;32,3]	<b>0,036*</b>
Постоянная форма ФП, абс. (%)	---	18 (24,7%)	---
Пароксизмальная форма ФП, абс. (%)	---	51 (69,9%)	---
Персистирующая форма ФП, абс. (%)	---	4 (5,5%)	---
Итоговый балл по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, Ме [Q1;Q3]	---	4 [3;5]	---
Пациенты с высоким риском ТЭО <sup>#</sup> , абс. (%)	---	73 (100%)	---
Итоговый балл по HAS-BLED, Ме [Q1;Q3]	---	2 [2;3]	---
Пациенты с высоким риском кровотечений (≥3 баллов по HAS-BLED), абс. (%)	---	27 (37,0%)	---
САД, мм рт.ст., Ме [Q1;Q3]	130 [120;140]	125 [120;130]	0,12
ДАД, мм рт. ст., Ме [Q1;Q3]	80 [75;80]	80 [70;80]	0,13
ЧСС, уд. /мин, Ме [Q1;Q3]	70 [65;76]	72 [65;78]	0,26

*Примечания:* \* - различия между группами статистически значимы; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМпST - инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

функций проводилась с помощью специальных тестов. Для фармакогенетического и фармакокинетического исследований производился забор 4 мл крови в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат). Выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови осуществляли с помощью набора лабораторных реагентов для выделения ДНК из цельной крови «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Определение полиморфных вариантов rs4244285, rs4986893, rs12248560 гена *CYP2C19* проводили с помощью коммерческих наборов (ООО «ДНК-Технология», Россия; ЗАО «Синтол», Россия) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-Time PCR) на приборе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для фармакокинетического тестирования забор крови произведен перед очередным приемом ЛС. Определение остаточных равновесных концентраций (C<sub>min,ss</sub>) клопидогрела проводили с использованием совмещенного метода жидкостной хроматографии (Agilent 1200) с масс-спектрометрическим детектором, тип тройной квадруполь (Agilent 6410). Рутинная трансторакальная и Speckle Tracking эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием

широкополосного секторного датчика S5-1 (1-5 МГц). Регистрация и анализ эхокардиографических данных выполнялись согласно Консенсусу экспертов Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по стандартизации протокола трансторакальной эхокардиографии (Galderisi M. et al., 2017), рекомендациям Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по количественной оценке структуры и функций камер сердца (Lang R.M. et al., 2015), рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по оценке диастолической функции (Nagueh S.F. et al., 2016), консенсусу Европейской ассоциации сердечного ритма и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации по мультимодальной визуализации у пациентов с фибрилляцией предсердий (Donal E. et al., 2016), консенсусу Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации, Американского эхокардиографического общества, Рабочей группы производителей инструментов визуализации по стандартизации определения деформации левого предсердия, правого желудочка и правого предсердия по методу Speckle Tracking (Badano L.P. et al., 2018) и консенсусу по использованию существующих и внедряемых методик количественной оценки механики сердца (Mor-Avi V. et al., 2011.).

**Методы статистической обработки.** Статистический анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 26.0. Нормальность распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае непараметрических критериев достоверность различий определяли с помощью точного критерия Фишера и критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями использовали линейный регрессионный анализ. Оценка наличия кровотечений в зависимости от исследуемых показателей проводили методом логистической регрессии. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для бинарных независимых переменных определялось ОШ и 95% ДИ. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , при условии, что значения 95% ДИ для ОШ не пересекали 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**1 этап исследования.** Пациентам с сочетанием ИБС и ФП, включенным в исследование на 1 этапе, проведен анализ структуры сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми нозологиями в данной группе пациентов ( $n=187$ ) были: ХСН I–IV ФК по NYHA (187 пациентов (100%)), АГ (185 пациентов (98,9%)), анемия (66 пациентов (35,3%)), инсульт (без указания типа инсульта) (60 пациентов (32,1%)), ожирение I–III ст. (57 пациентов (30,5%)), сахарный диабет 2 типа (52 пациента (27,8%)) и язвенная болезнь желудка / двенадцатиперстной кишки в анамнезе (42 пациента (22,5%)). У пациентов,

включенных в исследование на 1 этапе, медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 7 [6; 8] баллов. В структуре сопутствующих заболеваний у этих пациентов чаще всего встречались несколько сопутствующих заболеваний одновременно: так, только у 37 пациентов (19,8%) индекс коморбидности Чарлсон составил  $\leq 5$  баллов, а у большинства пациентов (150 пациентов (80,2%)) он был равен  $\geq 6$  баллам.

В подавляющем большинстве пациенты, включенные в исследование на 1 этапе, принимали  $\geq 5$  ЛС (180 пациентов (96,3%)), а  $\geq 10$  ЛС были назначены 28 пациентам (15,0%). Медиана максимального количества одновременно принимаемых ЛС одним пациентом составила 7 [6; 9] ЛС. Также нами был проведен анализ назначений антитромботических ЛС. В группе пациентов с ИБС и ФП (n=187) оральные антикоагулянты (ОАК) принимали лишь 56 пациентов (30,0%) в том числе в составе ДАТТ – 8 человек (4,3%). Антикоагулянты не были назначены 131 пациенту (70%), а 40 пациентов (21,4%) не получали никакой антитромботической терапии (ни антикоагулянты, ни антиагреганты). Монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (АСК - 84 пациента (44,9%) или клопидогрел - 7 пациентов (3,7%)). Согласно результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, чем старше были пациенты, тем реже им были назначены ОАК:  $\beta = -0,085$ , ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971),  $p = 0,003$ .

Также на 1 этапе исследования проведена оценка соответствия лекарственных назначений STOPP/ START-критериям: были выявлены 581 START-критерий у 186 пациентов (99,5%) и 124 STOPP-критерия у 99 пациентов (52,9%). Самыми частыми STOPP-критериями были: назначение ЛС с антихолинергической активностью пациентам с хроническим запором (67 пациентов (35,8%)), а также при хронической глаукоме (11 пациентов (5,9%)), использование препаратов сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа (13 пациентов (7,0%)). Самыми частыми START-критериями были: отсутствие назначений статинов при документированной истории коронарного, церебрального или периферического сосудистого заболевания, где функциональный статус пациента остается независимым при повседневной жизни, а ожидаемая продолжительность жизни - более 5 лет (174 пациента (93,1%)); отсутствие назначений варфарина (или ПОАК) при наличии ФП (132 пациента (70,6%)); отсутствие назначения клопидогрела у пациентов с ишемическим инсультом или заболеванием периферических сосудов в анамнезе (65 пациентов (34,8%)).

**2 этап исследования. Анализ кровотечений.** При ретроспективном анализе среди всех 150 пациентов, включенных в исследование, кровотечения возникали у 45 человек (30,0%), в том числе у 24 больных (31,2%) с ИБС без ФП и у 21 пациента (28,8%) с ИБС+ФП (Рисунок № 1). При анализе типа кровотечений обнаружено, что самыми

распространенными были носовые кровотечения, гематомы, кровоточивость десен. В ходе проспективного наблюдения за пациентами в течение 16 недель по разным причинам выбыло 6 (4%) пациентов: 3 пациента (2,1%) не отвечали на телефонные звонки, у 1 пациента (0,7%) зафиксирован летальный исход (причина смерти - ИБС: постинфарктный кардиосклероз), у 1 пациентки (0,7%) после возникновения повторного острого инфаркта миокарда клопидогрел был заменен на тикагрелор), 1 пациента (0,7%) перевели на прием другого перорального антикоагулянта (замена ривароксабана на дабигатран). В дальнейший анализ были включены данные 144 пациентов. В результате проспективного наблюдения выявлено 26 пациентов (18,1%) с кровотечениями, из них 14 пациентов (9,7%) из группы ИБС (n=73) и 12 пациентов (8,3%) из группы с сочетанием ИБС и ФП (n=71). Чаще всего возникали носовые кровотечения и синяки.

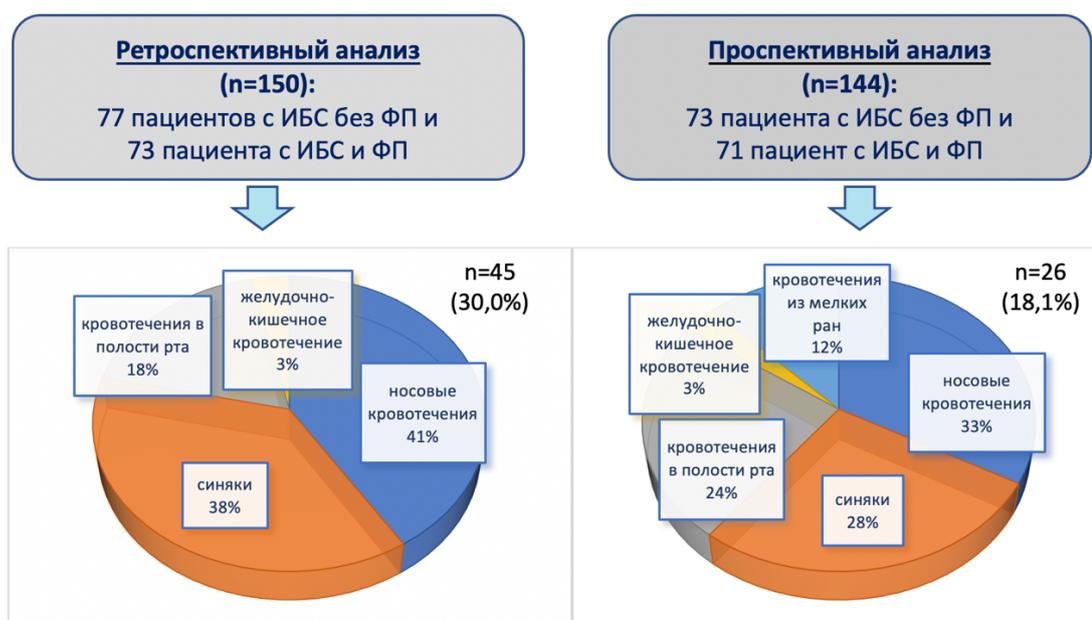


Рисунок № 1. Структура кровотечений (2 этап исследования).

При сравнительном анализе результатов **когнитивного тестирования** по **КШОПС** было обнаружено, что число пациентов с итоговым количеством баллов  $\leq 24$  было статистически значимо больше в группе без кровотечений за период наблюдения ( $p=0,017$ ), в то время как в группе пациентов с наличием кровотечений большая часть пациентов набрала  $\geq 25$  баллов (24 пациента (92,3%)). Медиана количества воспроизведенных слов **при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall** составила 4 [3; 5] слова в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения и была статистически значимо больше, чем таковая в группе пациентов без кровотечений (3 [2,8; 4] слов,  $p=0,003$ ). В группе пациентов с кровотечениями в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе **время, затраченное на выполнение части А теста**

*последовательных соединений*, было статистически значимо меньше (78,0 [65,0; 102,8] с и 92,5 [78,0; 125,3] с, соответственно,  $p=0,031$ ).

При сравнительном анализе **психического статуса** пациентов с использованием *шкалы депрессии Гамильтона* обнаружено, что у пациентов с кровотечениями за период наблюдения итоговый балл был статистически значимо больше (4 [3,8; 6] балла) по сравнению с пациентами без таковых (3,5 [2; 5,8] балла,  $p=0,014$ ).

При сравнительном анализе результатов анкетирования по анкете **качества жизни SF-36** было выявлено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения (62 [50; 67] балла против 72 [58,3; 77] баллов соответственно,  $p=0,013$ ).

При анализе показателей, полученных при проведении speckle tracking ЭхоКГ, выявлено, что у пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения скорость глобального продольного стрейна ЛЖ была статистически значимо выше (2,2 [2,0; 2,4]  $c^{-1}$ ), чем у пациентов с отсутствием кровотечений (1,9 [1,7; 2,2]  $c^{-1}$ ,  $p=0,008$ ). Количество пациентов со значениями стрейна ЛП меньше нормы было статистически значимо больше в группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению без таковых (90% против 45,1% соответственно,  $p=0,001$ ) (Таблица № 3).

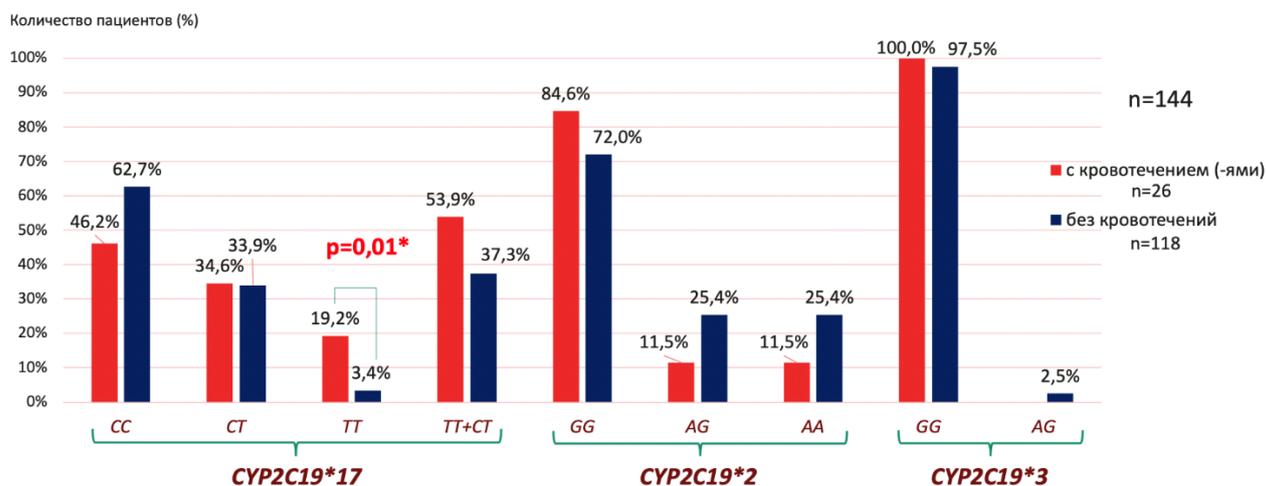
**Таблица № 3. Сравнительный анализ результатов трансторакальной эхокардиографии с применением методики speckle tracking у пациентов с наличием / отсутствием кровотечений (проспективное наблюдение)**

Подгруппа	С кровотечением (-ями) за период наблюдения n = 20	Без кровотечений за период наблюдения n = 82	p
<b>Параметр</b>			
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-19,3 [-20,6; -17]	-17,8 [-20,4; -13,8]	0,17
Число больных с глобальным продольным стрейном <20% по абсолютному значению, абс. (%)	13 (65%)	33 (40,2%)	0,08
Скорость глобального продольного стрейна ЛЖ, $c^{-1}$	2,2 [2,0; 2,4]	1,9 [1,7; 2,2]	<b>0,008*</b>
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-25,4 [-28,8; -21,3]	-22,7 [-28,0; -17,6]	0,11
Скорость глобального циркулярного стрейна ЛЖ, $c^{-1}$	3,3 [2,5; 3,7]	3,0 [3,0; 3,5]	0,21
Усредненный стрейн ЛП, %	23,1 [17,8; 28,6]	21,3 [13,1; 26,1]	0,20
% больных со стрейном ЛП < нормы <sup>#</sup>	18 (90%)	37 (45,1%)	<b>0,001*</b>
Усредненная скорость стрейна ЛП, $c^{-1}$	2,6 [2,1; 3,0]	2,4 [1,8; 2,9]	0,28

*Примечания:* \* - различия между группами статистически значимы ( $p<0,05$ ); количественные признаки представлены в виде Me [Q1; Q3], <sup>#</sup> - для пациентов с синусовым ритмом норма  $\geq 32,2\%$ ; для пациентов с ФП норма  $\geq 30,0\%$ .

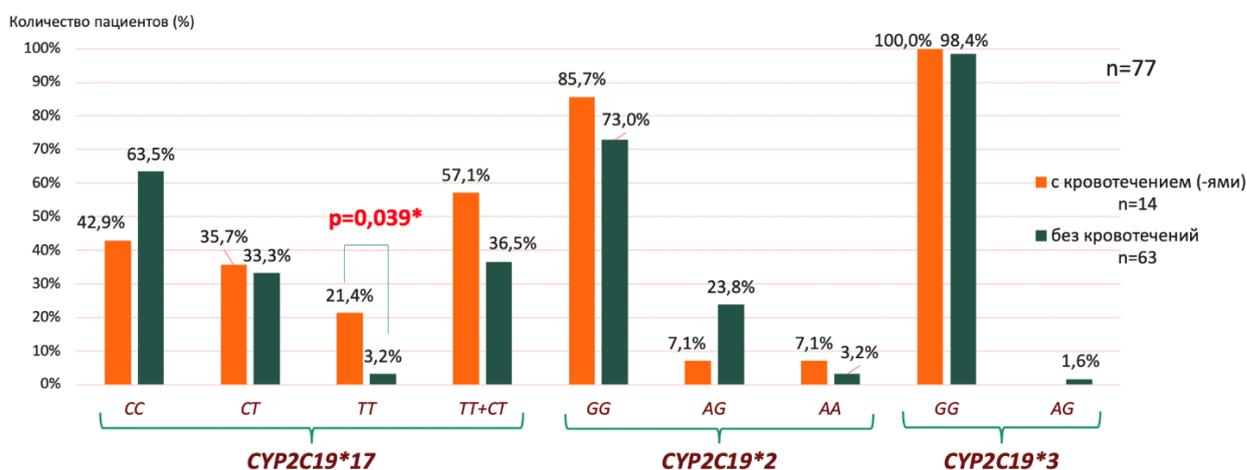
**Фармакогенетическое тестирование.** При проведении сравнительного анализа распределения генотипов по *CYP2C19* у пациентов с наличием кровотечений в анамнезе

статистически значимых различий между группами выявлено не было (все  $p > 0,05$ ). При этом обнаружено, что среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *CYP2C19\*17/\*17* (19,2% против 3,4% без кровотечений,  $p=0,01$ ) (Рисунок № 2).



**Рисунок № 2. Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС±ФП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения.**

Среди пациентов с ИБС без сопутствующей ФП также был проведен анализ распределения генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* и установлено, что в подгруппе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения, также как и в общей группе больных, статистически значимо чаще встречались носители генотипа *CYP2C19\*17/\*17* по сравнению с подгруппой пациентов без кровотечений за период наблюдения (21,4% и 3,2% соответственно,  $p=0,039$ ) (Рисунок № 3).



**Рисунок № 3. Распределение генотипов по полиморфным вариантам гена *CYP2C19* у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП в зависимости от наличия кровотечений за период наблюдения.**

**Взаимосвязь фенотипического статуса пациента по метаболизирующей активности фермента CYP2C19 и наличия кровотечений.** Среди обследованных нами пациентов с ИБС±ФП с наличием кровотечений за период наблюдения (проспективная часть 2 этапа исследования), по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения, было статистически значимо больше «сверхбыстрых» метаболиторов (19,2% и 3,4% соответственно,  $p=0,01$ ). Других статистически значимых различий между подгруппами не выявлено. Подобный анализ был проведен отдельно у пациентов с ИБС без сопутствующей ФП и установлено, что в этой подгруппе среди пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения также как и в общей группе было статистически значимо больше «сверхбыстрых» метаболиторов по сравнению с подгруппой без кровотечений за период наблюдения (21,4% против 3,4%,  $p=0,046$ ).

**Оценка возможной взаимосвязи между развитием кровотечений и факторами риска их развития.** Для определения факторов риска развития кровотечений на фоне двойной антитромботической терапии нами был выполнен однофакторный логистический регрессионный анализ: мы не выявили статистически значимых ассоциаций развития кровотечений за период наблюдения с возрастом пациентов, уровнями креатинина, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, рСКФ.

Далее мы выполнили однофакторный логистический регрессионный анализ категориальных (качественных) переменных: обнаружено, что наличие генотипа *CYP2C19\*17/\*17* было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (ОШ 6,79 (95% ДИ: 1,68-27,37),  $p=0,007$ ); также с повышенным риском развития кровотечений было ассоциировано носительство аллеля *CYP2C19\*17* (генотипы *CYP2C19\*17/\*17* и *CYP2C19\*1/\*17*, т.е. «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболиторов) – отношение шансов (ОШ) 2,47 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,04-5,87),  $p=0,041$ . Далее мы провели множественный логистический регрессионный анализ: нами были построены 2 модели логистической регрессии – с поправкой на возраст (модель 1) и с поправкой на факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов (модель 2). В результате обнаружено, что наличие генотипа *CYP2C19\*17/\*17* было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (модель 1: ОШ 8,64 (95% ДИ: 2,00-37,36),  $p=0,004$ ; модель 2: ОШ 6,51 (95% ДИ: 1,58-26,77),  $p=0,009$ ). Носительство аллеля *CYP2C19\*17* (*CYP2C19\*17/\*17* и *CYP2C19\*1/\*17*, т.е. «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболиторов) также было по-прежнему статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений как в модели 1 – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91),  $p=0,042$ , так и в модели 2 – ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20),  $p=0,035$ .

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, включенных в исследование на 1 этапе, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были хроническая сердечная недостаточность I–IV функциональных классов (100%), артериальная гипертензия (98,9%), анемия (35,3%), инсульт в анамнезе (32,1%), ожирение I–III степени (30,5%) и сахарный диабет 2 типа (27,8%); при этом у большинства пациентов (80,2%) индекс коморбидности Чарлсон был равен  $\geq 6$  баллам.

2. В подавляющем большинстве случаев (96,3%) пациенты с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенные в исследование на 1 этапе, принимали одновременно  $\geq 5$  лекарственных средств, а  $\geq 10$  медикаментов были назначены в 15% случаев; медиана максимального количества одновременно принимаемых ЛС одним пациентом составила 7 [6; 9].

3. Среди пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий, включенных в исследование на 1 этапе, оральные антикоагулянты принимали только 30% пациентов, в том числе прямые оральные антикоагулянты - 26,2% пациентов, чаще всего - ривароксабан (12,8%); монотерапию антиагрегантами получал 91 пациент (ацетилсалициловая кислота (44,9%) или клопидогрел (3,7%)), а 21,4% пациентов не получали никакой антитромботической терапии. Чем старше были пациенты, тем реже им были назначены оральные антикоагулянты:  $\beta = -0,085$ , ОШ 0,918 (95% ДИ: 0,868-0,971),  $p = 0,003$ .

4. У пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием сопутствующей фибрилляции предсердий по сравнению с пациентами без сопутствующей фибрилляции предсердий статистически значимо больше линейные и объемные размеры левого предсердия, выше его индекс жесткости, более выражены нарушения деформационных характеристик миокарда левых камер сердца и диастолической функции левого желудочка ( $p < 0,05$  во всех случаях). В группе пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдений были статистически значимо выше скорость глобального продольного стрейна левого желудочка ( $p = 0,008$ ) и статистически значимо большим количество пациентов со значениями стрейна левого предсердия меньше нормы ( $p = 0,001$ ).

5. У пациентов с ишемической болезнью сердца наличие сопутствующей фибрилляции предсердий ассоциировано с наличием когнитивного снижения, определяемого как итоговый балл по Краткой шкале оценки психического статуса  $\leq 27$  - с поправкой на возраст ОШ 2,02 (95% ДИ: 1,05-4,20),  $p = 0,048$ . В группе пациентов с кровотечениями в анамнезе по сравнению с пациентами без кровотечений в анамнезе время, затраченное на выполнение

части А теста последовательных соединений, было статистически значимо меньше ( $p=0,031$ ), а в группе пациентов с наличием кровотечений за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения была статистически значимо больше медиана количества воспроизведенных слов при непосредственном воспроизведении в тесте Word-List Recall ( $p=0,003$ ).

6. У пациентов с кровотечениями за период наблюдения по сравнению с пациентами без кровотечений медиана итогового балла по шкале депрессии Гамильтона была статистически значимо больше ( $p=0,014$ ), а медиана итогового количества баллов по общему состоянию здоровья (анкета качества жизни SF-36) - статистически значимо ниже по сравнению с пациентами без кровотечений ( $p=0,013$ ).

7. Среди обследованных нами пациентов с ишемической болезнью сердца, получавших двойную антиагрегантную (клопидогрел + ацетилсалициловая кислота) или двойную антитромботическую (клопидогрел + ривароксабан или апиксабан) терапию, с наличием кровотечений за период наблюдения (16 недель) по сравнению с пациентами без кровотечений за период наблюдения статистически значимо чаще встречались носители генотипа *CYP2C19\*17/\*17* (19,2% против 3,4%,  $p=0,01$ ).

8. Согласно результатам множественного логистического регрессионного анализа, наличие генотипа *CYP2C19\*17/\*17* было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений (модель 1 (с поправкой на возраст): ОШ 8,64 (95% ДИ: 2,00-37,36),  $p=0,004$ ; модель 2 (с поправкой на факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов): ОШ 6,51 (95% ДИ: 1,58-26,77),  $p=0,009$ ). Носительство аллеля *CYP2C19\*17* (*CYP2C19\*17/\*17* и *CYP2C19\*1/\*17*) («сверхбыстрые» и «быстрые» метаболизаторы) также было статистически значимо ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений как в модели 1 (с поправкой на возраст) – ОШ 2,47 (95% ДИ: 1,04-5,91),  $p=0,042$ , так и в модели 2 (с поправкой на факт приема нестероидных противовоспалительных препаратов) - ОШ 2,57 (95% ДИ: 1,07-6,20),  $p=0,035$ .

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий необходимо регулярно пересматривать назначенные лекарственные средства для выявления полипрагмазии, нерекомендуемых, но используемых препаратов и назначения рекомендуемых, но отсутствующих медикаментов, прежде всего антикоагулянтов и гиполипидемических препаратов.

2. У пациентов с ишемической болезнью сердца, у которых развиваются малые кровотечения, ассоциированные с приемом антитромботической терапии, рекомендуется проводить оценку психического статуса на предмет наличия депрессии и тревожных расстройств и качества жизни.

3. При использовании клопидогрела в составе двойной антитромботической терапии для выявления пациентов с повышенным риском кровотечений может быть рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования по полиморфному варианту *CYP2C19\*17* (rs12248560) гена *CYP2C19*.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования**

Учитывая полученные нами результаты, необходимо проведение более крупных наблюдательных исследований для определения факторов, влияющих на долгосрочный прогноз пациентов с ИБС, получающих ДАТ или ДАТТ, включая риск кровотечений и риск развития неблагоприятных ишемических событий (острый инфаркт миокарда, ишемический инсульт и др.). Также необходимо проведение исследований для изучения роли других факторов, влияющих на риск кровотечений и неблагоприятных ишемических событий у пациентов с ИБС, получающих комбинированную антитромботическую терапию (уровень маркеров воспаления, изучение некоторых циркулирующих в кровотоке микроРНК, практически единственным источником которых считаются активированные тромбоциты, и др.).

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Дё, В.А. Применение STOPP/START-критериев у пациентов пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца в отделении многопрофильного стационара / В.А. Дё, А.И. Кочетков, М.С. Черняева, А.П. Кондрахин, И.В. Воеводина, Л.Д. Козгунова, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // Эффективная фармакотерапия. - 2023. – Том 19, №5. - С. 32-42.
2. Остроумова, О.Д. К вопросу о повышении безопасности антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца, получающих антитромботическую терапию / О.Д. Остроумова, А.В. Дубинина, В.А. Дё, А.И. Кочетков, В.Б. Дашабылова, С.С. Еремина, М.В. Клепикова // Фарматека. - 2023. - Том 30, №14. - С. 57-67.
3. Кочетков, А.И. Сравнительный анализ показателей жесткости и стрейна левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия сопутствующей фибрилляции предсердий / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова, С.С. Еремина, М.В. Клепикова, М.В. Лопухина, Н.Е. Гаврилова // РМЖ. - 2024. - №6. - С.3-8.
4. Кочетков, А.И. Особенности структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий по данным рутинной и speckle tracking эхокардиографии / А.И. Кочетков, В.А. Дё, О.Д. Остроумова, М.В. Клепикова, М.В. Лопухина, Н.В. Орлова, Т.В. Пинчук, Г.В. Лепехин // Лечебное дело. - 2024. - №2. – С.84-92.

5. Дё, В.А. Когнитивный статус пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей фибрилляцией предсердий / В.А. Дё, С.В. Батюкина, А.И. Кочетков, М.В. Клепикова, В.А. Коник, О.Д. Остроумова // Фарматека. - 2024. – Том 31, №4. – С.40-47.
6. Кочетков, А.И. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и развитие кровотечений у пациентов, получавших клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии после острого коронарного синдрома / А.И. Кочетков, В.А. Дё, С.В. Батюкина, Ш.П. Абдуллаев, С.Н. Тучкова, М.В. Клепикова, О.Д. Остроумова, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычев // Качественная клиническая практика. - 2024. - №3. – С. 55-67.
7. Дё, В.А. К вопросу о возможной взаимосвязи между полиморфными вариантами гена CYP2C19, остаточной концентрацией и наличием кровотечений у пациентов, перенесших острый коронарный синдром и получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии / В.А. Дё, А.И. Кочетков, Ш.П. Абдуллаев, П.О. Бочков, М.В. Клепикова, С.В. Батюкина, К.Б. Мирзаев, О.Д. Остроумова // Фарматека. - 2024. – Том 31, №6. – С.206-213.

#### Публикации в изданиях, входящих в международные базы Web of Science / Scopus

8. Дё, В.А. К вопросу о роли полиморфных вариантов гена CYP2C19 в развитии кровотечений у пациентов, получающих клопидогрел в составе двойной антитромботической терапии: клинический случай пациента с ишемической болезнью сердца, перенесшего острый коронарный синдром, в сочетании с фибрилляцией предсердий / В.А. Дё, А.И. Кочетков, К.Б. Мирзаев, Ш.П. Абдуллаев, В.А. Коник, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев // Клинический разбор в общей медицине. - 2024. - Том 5, №11. – С. 49-54.
9. Comparative analysis of structural and functional myocardial remodelling in patients with ischemic heart disease depending on the presence of concomitant atrial fibrillation / Valeriya De, Aleksey Kochetkov, Olga Ostroumova, Maria Lopukhina, Maria Klepikova, Karin Mirzaev, Dmitry Sychev // European Journal of Case Reports in Internal Medicine (EJCRIM EO). Abstract book of the 22nd ECIM Congress 2024. EJCRIM. – 2024. – Vol.11, Sup1. – P. 132-133.
10. Дё, В.А. STOPP/START-критерии в борьбе с полипрагмазией у пациентов 65 лет и старше с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца / В.А. Дё // Российский кардиологический журнал. Дополнительный выпуск РКЖ. Образование. – 2023. - Том 28, №7S. - С.37.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ОАК – оральные антикоагулянты
АСК – ацетилсалициловая кислота	ОКС – острый коронарный синдром
ДАТ – двойная антитромбоцитарная терапия	ОШ – отношение шансов
ДАТТ – двойная антитромботическая терапия	ПОАК – прямой пероральный антикоагулянт
ДИ – доверительный интервал	ФК – функциональный класс
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФП – фибрилляция предсердий
КШОПС – краткая шкала оценки психического статуса	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЛП – левое предсердие	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а)	