

МАРХУЛИЯ Дина

Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-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)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Диссертационная работа выполнена в государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Научные руководители:

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Попугаев Константин Александрович, доктор медицинских наук, профессор РАН

Официальные оппоненты:

Зырянов Сергей Кенсаринович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Рыбка Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии с группой ранней реабилитации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «18» июня 2025 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 21.3.054.05 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.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Меньшикова Лариса Ивановна

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 (И.И. Староверов и соавт., 2020). Основными направлениями патогенетического лечения ОКСпST являются своевременная механическая реваскуляризация миокарда при помощи эндоваскулярного чрескожного вмешательства (ЧКВ) и антитромботическая терапия (E. Barbato, et al., 2021). Двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) аспирином и ингибитором $P2Y_{12}$ -рецепторов представляет собой стандарт в проведении антитромботической терапии при ОКСпST и ЧКВ (S.D. Wiviott, et al., 2015).

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 (D. Capodanno, et al., 2013). 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 (О. В. Аверков и соавт., 2020).

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 (F. Condello, et al., 2023). Одной из причин их развития является феномен генетической резистентности к антиагрегантам, обусловленный генетическим полиморфизмом. Распространенность генетической резистентности 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 % (И. Н. Бокарев., 2012).

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 ОКСпST. Кроме этого, в настоящее время неизвестно, может ли динамика каких-либо гемостазиологических показателей отражать наличие или отсутствие факторов ГРА у пациента с ОКСпST. В связи с высокой актуальностью проблемы состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ОКСпST, 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 ОКСпST 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 (F. Condello, et al., 2023). Наличие у пациента ГРА является одной из возможных причин отсутствия восстановления адекватного коронарного кровотока после ЧКВ, развития тромбоза стента или коронарного тромбоза *de novo* (S. Locăne, et al., 2019). Однако, несмотря на очевидную актуальность проблем тромботических осложнений коронарного русла и потенциально важного патофизиологического влияния ГРА на исходы заболевания у пациентов с ОКСпST, 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 ОКСпST 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 ОКСпST, 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 паспорту научной специальности 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.7, п.9, п.10, п.16, п.17, п.20. и паспорту научной специальности 3.1.12. - Анестезиология и реаниматология: п.4, п.5 и п.15.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе ГБУЗ «НИИ СП им Н.В. Склифосовского ДЗМ» в период с 2019 по 2023 год. 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: Острый период ОКСпST, возраст 18 - 75 лет

Критерии не включения: Противопоказания к ДААТ, проведение тромболизиса, врождённые или приобретенные тромбоцитопении, тромбоцитопатии, прием антиагрегантов до развития ОКС, сепсис, органная дисфункция, существовавшая до развития ОКС.

В соответствии с критериями включения в исследование вошло 46 пациентов (13 женщин и 33 мужчин) в возрасте от 35 до 83 лет ($61,7 \pm 1,9$ лет), все пациенты, вошедшие в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Дизайн исследования предполагал наличие трех исследовательских точек. 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).

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.

На момент поступления больного проводили детальный сбор жалоб, оценку общего состояния: уровень сознания, телосложение, температура тела, кожные покровы и видимые слизистые, сосудистые изменения, влажность и тургор кожи, отеки, болезненность. Рутинно выполняли ЭКГ при поступлении, после проведения ЧКВ, на третьи и 6 сутки после операции, а также перед выпиской из стационара и каждый раз при ухудшении состояния пациента. На каждом этапе исследования выполняли клинический и биохимический анализ крови, исследовали систему гемостаза.

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-K2 или ЭДТА-K3. У

пациентов, получающих клопидогрел, носительство полиморфных маркеров *CYP2C19*2* (681G> A, rs4244285), *CYP2C19*3* (636G> A, rs4986893), *CYP2C19*17* (C-806T, rs12248560) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов. У пациентов, получающих тикагрелор, носительство полиморфных маркеров генов *SLCO1B1* (T521C, rs4149056), *CYP3A5*3* (A>G, rs776746), *PEAR1* (C>T, rs41273215) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов. Всем больным также проводили определение минимальной равновесной концентрации препарата в моче.

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

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 Пирсона хи-квадрат) и непараметрической статистики (метод Манна-Уитни, Уилкоксона, критерий Фишера) с помощью пакетов статистических программ Biostat, Statistica 6.0. Чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов рассчитывали по общепринятым формулам. 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% ($p < 0,05$).

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. Пациенты были рандомизированы и распределены по группам случайным образом.

Первая часть исследования

Вошедшие в исследование пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ГРА. В группу 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 II.

Общее количество пациентов с наличием генетической детерминированности и аллелей, отвечающих за быстрый или медленный метаболизм препарата – 32 пациента 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 сформированные 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 составили 21 пациент. Среди пациентов с клопидогрелом было выявлено 6 больных с промежуточным метаболизмом и наличием генов *CYP2C19**1/*2, а также комбинацией с *CYP2C19**2/*17. Среди пациентов с тикагрелором было выявлено 8 пациентов в группе низкой активности препарата *SLCO1B1* с.521T>C гетерозиготный вариант, 3 пациента с гомозиготным вариантом *SLCO1B1* с.521T>C, и 3 пациента с наличием полиморфизма *CYP3A4* * 1G и *CYP3A5* * 3, 1 пациент с наличием полиморфизма *PEAR1* rs41273215 C>T.

Группу II составили пациенты с наличием LOF аллелей - 25 (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. Среди пациентов с тикагрелором у 11 пациентов был выявлен нормальный метаболизм. Среди пациентов с клопидогрелом нормальный метаболизм был выявлен у 6 пациентов.

Группы не отличались по тяжести состояния, по времени от момента госпитализации до выполнения ЧКВ и начала приема антиагрегантной терапии, более, чем в половине наблюдений в обеих группах инфаркт был передним, и группы не

отличались по этому показателю. Наиболее редким вариантом повреждения коронарного русла в обеих группах было трехсосудистое повреждение.

В большинстве наблюдений (92%) второй группы 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 (рис.1).

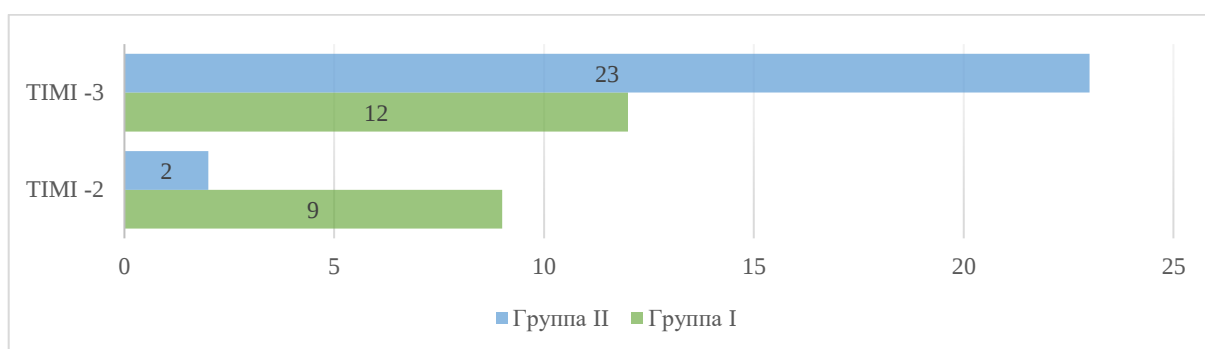


Рисунок 1. Уровень восстановления коронарного кровотока

Группы не отличались по уровню традиционных коагулологических параметров на всех трех исследовательских точках. По данным агрегометрии в обеих группах выявлено снижение агрегации тромбоцитов ниже референсных значений в каждой исследовательской точке. Обращают на себя внимание данные РОТЭМ. 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) (Табл.1).

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 ($p=0,037$). В группе с ГРА аневризма ЛЖ формировалась у 44% с TIMI-2, тогда как в группе без ГРА у пациентов с TIMI-2 аневризмы ЛЖ не формировались. Эти отличия достигли уровня высокой достоверности ($p=0.002$). Отличия по частоте формирования аневризмы обусловлены тем, что в группе без ГРА TIMI-2 было выявлено у двух пациентов с задней локализацией инфаркта миокарда, при которой аневризма ЛЖ формируется редко.

Таблица 1. Данные РОТЭМ и агрегометрии в трех контрольных точках

Показатель (ср. ± ст. откл.)	Исследовательская точка 1			Исследовательская точка 2			Исследовательская точка 3		
	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
INTEM									
СТ сек (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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
A10 мм (ср.±ст.откл.)	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
PCSamp мм (ср.±ст.откл.)	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									
СТ сек (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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 (ср.±ст.откл.)	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

Вторая часть исследования

Пациенты были поровну разделены на две группы в зависимости от используемых антиагрегантных препаратов (Табл.2).

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с различными аллелями, отвечавшими за метаболизм антиагрегантов, по параметрам гемостаза, отражающим тромбоцитарное звено гемостаза

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

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.

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-EXTEM ($p = 0,03$) 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-EXTEM были выше референтных значений в группе аспирин + клопидогрел на протяжении всего исследования, тогда как в группе аспирин + тикагрелор показатель СТ-EXTEM превысил референтные значения только на третьей исследовательской точке – к 6 суткам от начала терапии антиагрегантами. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии возможности использованных в исследовании лабораторных тестов адекватно оценить влияние различных схем ДААТ (аспирин + тикагрелор, аспирин + клопидогрел) на состояние тромбоцитарного звена гемостаза.

ГРА была выявлена у 32 (69,6%) пациента. 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 (ПМ) и в данную группу объединен 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 в группу 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 (НМ).

В группе принимающих аспирин в комбинации с тикагрелором, выявлено 9 пациентов с гетерозиготным вариантом аллеля *SLCO1B1* с.521T>C, отвечающий за промежуточный метаболизм (ПМ). 3 пациента с гомозиготным вариантом *SLCO1B1* с.521T>C 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).

Единственным параметром, который достоверно отличался в группах с разными комбинациями генетических аллелей и которых 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. По другим гемостазиологическим параметрам, отражающим состояние тромбоцитарного звена гемостаза, группы пациентов, разделенных по принципу наличия или отсутствия генетических аллелей, не отличались.

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-EXTEM.

Аневризма ЛЖ является тяжелым осложнением инфаркта миокарда, приводящим к ухудшению качества жизни, инвалидизации пациента (Z. Zhang, et al., 2020). 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 и 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 оценки ЛЖ в I группе. У пациентов без ГРА формирования аневризмы ЛЖ не происходило даже при неполном восстановлении коронарного кровотока при ЧКВ – TIMI-2. Вместе с этим при сочетании ГРА и неполном восстановлении коронарного кровотока при ЧКВ – TIMI-2 - аневризма ЛЖ формировалась у 44% таких пациентов. Полученные отличия были статистически значимые, и это позволило нам сделать однозначное заключение о том, что ГРА достоверно ассоциировано с развитием аневризмы ЛЖ у пациентов с ОКСпST.

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”.

Проблема ГРА для пациентов с ОКСпST обсуждается на протяжении длительного времени. Полученные нами данные о негативном влиянии ГРА на исходы заболевания у пациентов с ОКСпST еще раз подчеркивает важность и актуальность этой проблемы.

Вторым основным результатом проведенного исследования стало то, что нам удалось доказать, что СТ-EXTEM достоверно отражает функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию. При поступлении пациента, в исследовательской точке 1 СТ-EXTEM отражал норму или гиперкоагуляцию. На фоне применения антиагрегантов, в исследовательской точке 2 и 3 СТ-EXTEM 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-EXTEM не изменялся ни к исследовательской точке 2, ни к исследовательской точке 3, отражая тромбоцитарную норму или гиперкоагуляцию.

Этот результат представляется чрезвычайно важным, поскольку мониторинг уровня СТ-EXTEM может позволить интерпретировать адекватность выбора антиагреганта и/или его дозы для оценки достижения антиагрегантного эффекта проводимой терапии. В результате проведенного нами исследования показатель СТ-EXTEM можно рекомендовать в качестве основного лабораторного маркера оценки

эффективности проводимой антиагрегантной терапии по аналогии с показателем АЧТВ, рутинно применяемого для оценки эффективности терапии гепарином.

Проведенное нами исследование продемонстрировало, что методом агрегометрии невозможно оценить состояние тромбоцитарного звена гемостаза и ответ на терапию антиагрегантными препаратами у пациентов с ОКСпСТ. 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-INTEM, MCF-EXTEM, PCSel (E. Gonzalez, et al., 2016). 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-EXTEM >79 секунд режим ДААТ остается прежним, а ситуация интерпретируется как низкий риск наличия у пациента ГРА. При СТ-EXTEM <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.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

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, а также модель проведения антиагрегантной терапии у пациентов с ОКСпST, основанная на результатах лабораторной оценки тромбоцитарного звена гемостаза и исследования факторов генетической резистентности к антиагрегантам. Это определило практическую значимость представленного исследования (Рис.2).

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.

В заключении обобщены результаты научного исследования, ставшие основой выводов и практических рекомендаций диссертации.

Установлено, что ГРА приводит к ухудшению исхода ОКСпST, поскольку достоверно ассоциирована с развитием аневризмы левого желудочка. Определены как клинические, так и лабораторные проявления феномена ГРА у пациентов с ОКСпST.

Доказано, что СТ-EXTEM достоверно отражает функциональное состояние тромбоцитарного звена гемостаза и его ответ на проводимую антиагрегантную терапию. Единственным лабораторным гемостазиологическим параметром у пациентов с ОКСпST, который достоверно отражает состояние тромбоцитарного звена гемостаза и влияние на него антиагрегантов, с одной стороны, и ГРА, с другой стороны, является показатель РОТЭМ - СТ-EXTEM.



Рисунок 2. Алгоритм проведения двойной антиагрегантной терапии (ДААТ)

Научно обоснованный, разработанный и внедренный алгоритм проведения двойной антиагрегантной терапии является очередным шагом в развитии персонализированного подхода к антикоагулянтной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на реанимационном этапе лечения.

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

Врачам клиническим фармакологам, анестезиологам - реаниматологам, кардиологам или врачам, осуществляющим лечение пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST

- рекомендуется проведение анализа РОТЭМ с обязательной оценкой показателя СТ-EXTEM на вторые сутки применения антиагрегантной терапии после начала заболевания для оценки её эффективности;

- необходимо учитывать, что если показатель СТ-EXTEM 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 СТ-EXTEM 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследования данные демонстрируют перспективы дальнейшей разработки темы по расширению базы данных о генетических маркерах, которые могут влиять на резистентность к антиагрегантной терапии. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения влияния созданного алгоритма на долгосрочные клинические исходы у пациентов с ОКСпST. Также необходимо дальнейшее изучение фармакогенетических особенностей пациентов для разработки персонализированного подхода к назначению антиагрегантной терапии с целью улучшения клинических исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России

1. **Мархулия, Д.** Влияние генетической резистентности к антиагрегантам на клинико-лабораторные показатели и исходы при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST / **Д. Мархулия, К.А. Попугаев, Д.А. Сычев [и др.]** // Фарматека. – 2023. – № 9/10. – С. 84–94. – DOI: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.84-94.

Статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России и входящих в международные реферативные базы данных и систему цитирования SCOPUS

2. **Мархулия, Д.** Антиагрегантная терапия при остром коронарном синдроме / **И. М. Кузьмина, Д. Мархулия, К.А. Попугаев, К.В. Киселев** // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 769–777. – DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-769-777.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CFT - Clot formation time
 LOF - Loss of function
 MCF- Maximum clot firmness
 АД - Артериальное давление
 АЧТВ-
 Активированное частичное тромбопластиновое время
 БМ - Быстрые метаболиты
 БРА - Блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ВСС - Внезапная сердечная смерть
 ГПМ - Генетический полиморфизм
 ГР - Генетическая резистентность
 ГРА - Генетическая резистентность к антиагрегантам
 ДААТ - Двойная антиагрегантная терапия
 ИБС - Ишемическая болезнь сердца
 ИМ - Инфаркт миокарда
 ИМТ - Индекс массы тела

ИСА - Инфаркт-связанная артерия
 КА - Коронарная артерия
 КАГ - Коронарная ангиография
 ММ - Медленные метаболиты
 НМ - Нормальные метаболиты
 ОКС - Острый коронарный синдром
 ОКСпST - Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
 ПМ - Промежуточные метаболиты
 РОТЭМ - Ротационная тромбоэластометрия
 СТ - Coagulation time, время свертывания
 ТЭГ - Тромбоэластография
 ФВ - Фракция выброса
 ЧКВ - Чрескожное коронарное вмешательство
 ЧСС - Частота сердечных сокращений
 ЭКГ - Электрокардиограмма
 ЭХО-КГ - Эхокардиография