

На правах рукописи

ХАКИМОВА МАРИЯ БОРИСОВНА

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

3.1.20 Кардиология

3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва 2024

Диссертационная работа выполнена в Институте клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук

Комаров Андрей Леонидович

Доктор биологических наук,
профессор

Добровольский Анатолий Борисович

Официальные оппоненты:

Кашгалап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ)

Ройтман Евгений Владимирович – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.1.029.02 на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15А.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России и на сайте <http://cardio.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Важные позиции в лечении многососудистой ИБС, в том числе ее стабильных проявлений, принадлежат реваскуляризации миокарда - коронарному шунтированию (КШ) и чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Совершенствование технических возможностей эндоваскулярного лечения и качества стентов позволили выполнять процедуры ЧКВ у многих пациентов с многососудистым коронарным поражением, рассматриваемых ранее исключительно в рамках открытой коронарной хирургии. Как известно, выполнение ЧКВ требует двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей аспирин и блокатор P₂Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (в случае плановых вмешательств препаратом выбора является клопидогрел) [Барбараш О.Л., 2020 г.]. Двойная антитромбоцитарная терапия весьма часто назначается и после КШ, особенно при диффузном поражении коронарного русла и малом дистальном диаметре анастомозов [Lawton J.S., 2021 г.].

Есть основания полагать, что плановая реваскуляризация в сочетании с относительно краткосрочной ДАТТ, направленной на предотвращение ранних тромбозов стентов или шунтов, не решает всех проблем высокого ишемического риска, сохраняющегося в течение длительного времени у больных многососудистой ИБС [Lee J.M., 2021]. Соответственно, для этих пациентов речь может закономерно идти о продлении ДАТТ.

При определении показаний к длительной многокомпонентной антитромботической терапии и, в частности, к продлению ДАТТ, принято ориентироваться на совокупность факторов, определяющих «комплексное» течение коронарной болезни и «бремя» атеросклеротического процесса в целом [Byrne R.A., 2023, Барбараш О.Л., 2020]. К их числу традиционно относят сочетание многососудистой ИБС и периферического атеросклероза. Однако больные с данной патологией характеризуются не только высоким ишемическим, но и геморрагическим риском [Ueki Y., 2020], что определяет необходимость персонифицированного подхода к выбору оптимальной антитромботической терапии. Возможным дополнительным инструментом персонификации ДАТТ является оценка чувствительности к клопидогрелу, а также определение ряда лабораторных маркеров, характеризующих активацию атеротромботического процесса.

Таким образом, оценка показаний для продления ДАТТ после плановой

реваскуляризации миокарда представляется весьма непростой задачей, и на сегодняшний день оптимальный кандидат для такого лечения окончательно не установлен.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности продления ДАТТ после плановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС, имеющих распространённое атеросклеротическое поражение.

Задачи исследования.

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

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

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

4. Изучить лабораторные показатели, отражающие активацию атеротромботического процесса (Д-димер, фактор Виллебранда, GDF-15), и определить их значимость в отношении развития неблагоприятных исходов у больных ИБС с распространённым атеросклеротическим поражением, находящихся на продленной двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда

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

Научная новизна. Впервые в наблюдательном проспективном регистре изучена структура и предикторы неблагоприятных исходов у больных ИБС и распространённым атеросклеротическим поражением, подвергнутых высокотехнологичным процедурам

реваскуляризации миокарда (ЧКВ с имплантацией стентов последних поколений или КШ) с последующим назначением различных по продолжительности вариантов ДАТТ (АСК + клопидогрел).

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

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

Теоретическая и практическая значимость. Наши данные свидетельствуют о том, что структура исходов реваскуляризованных больных с ИБС и распространенным атеросклеротическим поражением определяется значительным преобладанием тромбозов над кровотечениями. Таким образом, при решении вопроса назначения длительной многокомпонентной антитромботической терапии таким больным следует ориентироваться прежде всего на факторы, связанные с развитием ТО. Показано, что продление ДАТТ свыше 12 месяцев с помощью АСК и клопидогрела ассоциируется со снижением частоты ТО у лиц, подвергнутых ЧКВ, не обеспечившей полной реваскуляризации миокарда. Указанный вариант лечения не приносил дополнительной пользы в других подгруппах высокого ишемического риска (перенесших ИМ или ИИ/ТИА).

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

Внедрение результатов в клиническую практику. Результаты исследования внедрены в клиническую и научную практику Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования подтверждена расчётом необходимой выборки для получения статистически значимых различий перед проведением исследования. В работе использованы актуальные современные методы исследования и статистического анализа полученных данных. Поэтапно установлена связь факторов риска с исходами, определяющими прогноз, сформулированы практические рекомендации и выводы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Апробация кандидатской диссертации состоялась в рамках межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 30 июля 2024 года (протокол №112). Диссертация рекомендована к защите.

Личный вклад автора. Автор принимала участие во всех этапах исследования: клиническом обследовании и лечении больных. Самостоятельно проводила определение остаточной реактивности тромбоцитов из образцов цельной крови с помощью анализатора VerifyNow, определение vWF, GDF-15 и Д-димера методом иммуноферментного анализа. Автором проанализированы полученные результаты, проведена статистическая обработка данных, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации, опубликованы печатные работы по теме диссертационного исследования, сделаны доклады на международных и российских конференциях.

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

Материалы работы представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов, 2023 (Москва, Россия); European Atherosclerosis Society 92nd congress, 2024, (Online); Кардиологии на марше 2024 и 64-я сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (III место в конкурсе молодых учёных), 2024 (Москва, Россия), XI Евразийском конгрессе кардиологов, 2023 (Online); Российском форуме по тромбозу и гемостазу 2024 (Москва, Россия) и др. и опубликованы в виде тезисов.

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

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации и согласно протоколу, одобренному Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России (№273 от 22.11.2021 г.), после подписания пациентами информированного добровольного согласия. Исследование было проведено в рамках проспективного регистра больных, получающих антиагрегантную терапию – РЕГАТА-1 (REGistry of Long-term AnTithrombotic TherApy-1 – REGATTA-1, ClinicalTrials.gov NCT04347200). Среди участников регистра было отобрано 238 больных стабильной ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением сосудов, получающих ДАТТ (АСК + клопидогрел) после плановой реваскуляризации миокарда. **Критерии включения в исследование:** Наличие распространенного атеросклеротического поражения – многососудистой ИБС (стенозы $\geq 50\%$ не менее, чем в двух коронарных артериях, относящихся к основным ветвям) в сочетании с атеросклеротическим поражением (стенозы $\geq 50\%$) как минимум одного из периферических сосудистых бассейнов (магистральные артерии головы, артерии нижних конечностей, артерии, отходящие от брюшного отдела аорты); выполнение на этапе включения плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ), с последующим обязательным приемом ДАТТ (АСК и клопидогрелом) в течение как минимум 6– 12 месяцев. ЧКВ выполняли на базе отдела рентгенхирургических методов диагностики и лечения (руководитель – д.м.н., Меркулов Е.В.), КШ на базе отдела сердечно – сосудистой хирургии (руководитель – д.м.н., профессор, академик РАН

Акчурин Р.С.). **Критерии не включения:** отказ от исследования; потребность в терапии лечебными дозами антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, венозные тромбозы, тромбоэмболические осложнения, тромбоз полостей сердца, механические протезы клапанов сердца); ишемический инсульт (давностью <1 года) и/или острый коронарный синдром (давностью <1 года); высокий риск кровотечений, заведомо ограничивающий возможности продления ДАТТ: наличие у больного внутричерепного кровоизлияния или другой внутричерепной патологии в анамнезе, кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ (давностью <3 месяцев), другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском, тяжелой печеночной недостаточности, геморрагического диатеза, ХБП, требующей диализа или СКФ <15 мл/мин; активного онкологического процесса, а также других тяжелых нарушений функции органов и систем, оказывающих самостоятельное влияние на ближайший прогноз.

Методы исследования. Всем больным проводилось исходное клинико-инструментальное обследование в соответствии рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского кардиологического общества (ЕКО) по стабильной ишемической болезни сердца и реваскуляризации миокарда, действовавшим на момент включения в исследование [Neumann F.-J., 2018; Барбараш О. Л., 2020]. Выбор способа реваскуляризации миокарда оставался на усмотрение лечащих врачей. В случае неоднозначных ситуаций, подразумевающих возможность как ЧКВ, так и КШ, решение принималось консилиумом в составе кардиологов, эндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов. Среди больных, подвергнутых ЧКВ, дополнительно оценивали факторы, определяющих «комплексность» выполненного инвазивного вмешательства [Giustino G. et al., 2016]: количество имплантируемых стентов в индексную реваскуляризацию; суммарная длина стентов, имплантируемых за одно вмешательство; ЧКВ на проксимальном сегменте передней нисходящей артерии и/или стволе левой коронарной артерии; вмешательство на хронической окклюзии; стентирование единственного проходимого нативного сосуда/шунта; бифуркационное стентирование; многоэтапная реваскуляризация при доказанной ишемии нескольких сосудистых бассейнов.

У подавляющего большинства больных, подвергнутых ЧКВ, вмешательство осуществлялось под ангиографическим контролем, дополнительно оценка коронарного резерва кровотока и иные визуализирующие методики не использовались. У всех был

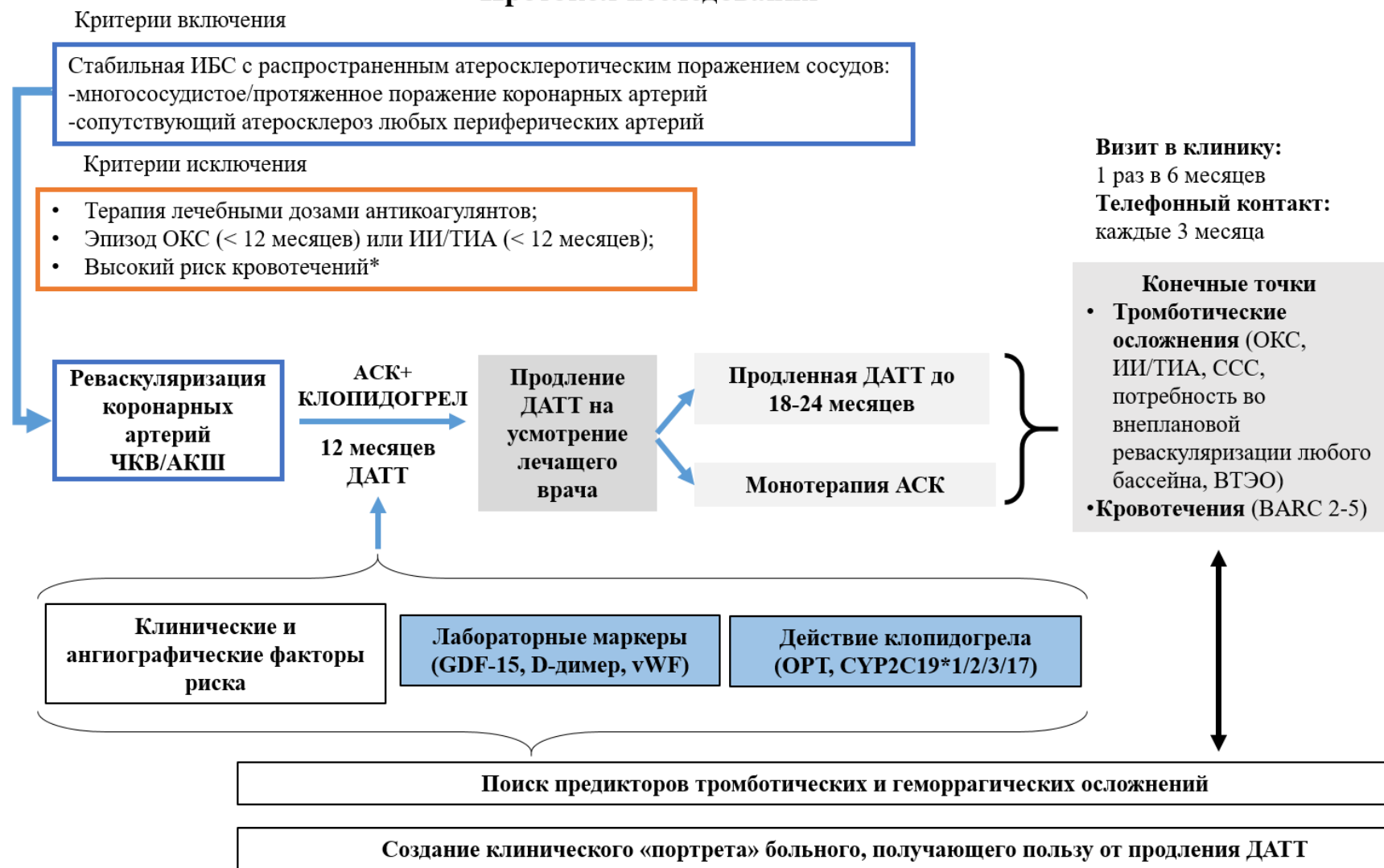
достигнут ангиографический успех в целевом сосудистом бассейне (остаточный стеноз менее 20%) и были имплантированы стенты с лекарственным покрытием последних поколений низкой тромбогенности. У всех пациентов после КШ осложнений в период госпитализации также не отмечалось.

Планируемый период наблюдения за больными составлял не менее двух лет. На протяжении наблюдения регистрировали исходы, проводилась коррекция антиишемической, антигипертензивной и гиполипидемической терапии в соответствии с действующими на момент включения пациентов клиническими рекомендациями по стабильной ИБС и реваскуляризации миокарда (см. выше). Телефонное анкетирование проводилось 1 раз в 3-6 месяцев, плановые визиты в клинику – 1 раз в 6 - 12 месяцев.

Все больные получали начальную ДАТТ после прекращения которой сохранялась монотерапия АСК в дозировке 75 – 100 мг. С учётом высокого ишемического риска, ДАТТ могла быть назначена на протяжении длительного периода времени, продолжительность которого определялась лечащими врачами. В нашем исследовании медиана продолжительности ДАТТ составила **380 дней (около года)**, таким образом за продленный прием ДАТТ нами был выбран период, превышающий год, а за стандартный – продолжительность лечения менее года. Таким образом, **162 пациента продолжили приём ДАТТ до 18-24 месяцев, а 76 перешли на монотерапию АСК.** Медиана ДАТТ в группе продленной терапии составила 526 дней, ИКР [379; 731].

Лабораторные методы исследования. Определение остаточной реактивности тромбоцитов (ОРТ) было выполнено на анализаторе VerifyNow (Accumetrics, San Diego CA USA) с использованием тест-картриджей P₂Y₁₂ на фоне приема клопидогрела. Значение агрегации ОРТ выражалось в условных единицах реактивности – PRU (platelet reactivity units). Определение аллельных вариантов полиморфизма CYP2C19* выполнено на амплификаторе ДТпрайм. Концентрации Д-димера (набор Asserachrom D-Di, фирма Stago, Франция) и GDF-15 (набор ELISA, фирма BioVendor, Чехия) определены методом иммуноферментного анализа, определение vWF – на автоматическом анализаторе STA Compact (Stago, Франция) методом латексной агглютинации с использованием реактива - STA Liatest vWBf:Ag, (Stago, Франция).

Протокол исследования



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

Рисунок 1. – Протокол исследования.

Клиническая характеристика больных. В исследование было включено 238 пациентов, которые представляли однородную когорту по возрасту, полу и основным клиническим характеристикам: 191 мужчина и 47 женщин, медиана возраста составила 65 лет, ИКР [59; 71] лет. Отмечалась высокая частота артериальной гипертензии (91,6%), курения в анамнезе (44%), ожирения (ИМТ \geq 30 кг/м²) (44%), сахарного диабета (32%). Каждый второй перенес ИМ в анамнезе, а треть имели поражение трёх различных сосудистых бассейнов. Группы стандартной и продленной ДАТТ были сопоставимы по распространённости атеросклеротического поражения, полу, возрасту и методу реваскуляризации, выполненной на этапе включения.

Таблица 1. – Клиническая характеристика больных стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом, включенных в исследование.

Показатель	Все пациенты (n=238)	Продленная ДАТТ (1) (n=162)	Монотерапия АСК (2) (n=76)	P (1 vs 2)
Мужской пол, n (%)	191 (80)	128	63	0,48
Возраст, Med [ИКР 25%; 75%]	65 [59; 71]	65 [58; 71]	66 [59; 72]	0,23
Клинические факторы риска				
Сахарный диабет, n (%)	76 (32)	54 (33)	22 (29)	0,49
Курение, n (%)	105 (44)	70 (43,2)	35 (46)	0,68
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n (%)	105 (44)	75 (46,3)	30 (39,4)	0,32
Артериальная гипертензия, n (%)	218 (91,6)	143 (88,2)	75 (98,6)	0,007
Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин), n (%)	31 (13)	20 (12,3)	11 (14,5)	0,65
ХСН со сниженной и умеренной сниженной ФВ (<50%), n (%)	45(19)	32 (19,7)	13 (17)	0,62
Онкологическое заболевание в анамнезе, n (%)	8 (3,4)	4 (2,4)	4 (5,2)	0,26
Ишемическая болезнь сердца				
Индексная реваскуляризация на этапе включения в исследование методом ЧКВ, n (%)	125(52,5)	91 (56,2)	34 (44,7)	0,1
Стенокардия напряжения 2 – 3 ФК	215 (90,3)	146 (90)	69 (90,7)	0,87
Повторные ОКС в анамнезе	18 (7,56)	16 (9,8)	2 (2,6)	0,05
Инфаркт миокарда в анамнезе больше 1 года назад, n (%)	134 (56,3)	98 (60,5)	39 (51,3)	0,18

Продолжение таблицы 1

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

Конечная точка эффективности определялась как сумма всех ТО (ОКС, ИИ/ТИА, ССС, потребность во внеплановой реваскуляризации из-за возобновления/прогрессирования стенокардии, ВТЭО) **Конечная точка безопасности определялась** как сумма крупных и клинически значимых кровотечений любой локализации, определенных в соответствии с классификацией BARC (Bleeding Academic Research Consortium), разработанной Академическим Исследовательским Консорциумом по кровотечениям: BARC 2-5. **Статистические методы исследования.** При статистической обработке использовались программы MedCalc 20.0 (MedCalc Software Ltd, Ostende, Belgium) и R 4.2.2 (R Core Team, Vienna, Austria). Результат был принят за статистически значимый при $p < 0,05$. Используемые методы статистического анализа: тест Шапиро-Уилка, критерий t Стьюдента, Манна-Уитни, Фишера, χ^2 -критерий, логистическая регрессия, ROC-анализ, анализ выживаемости с построением кривых Каплана-Майера и модели пропорциональных рисков регрессии Кокса с расчётом относительного риска (ОР); модель логистической регрессии с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика исходов. Одной из ключевых задач нашего исследования было изучение частоты развития и структуры ключевых исходов (тромбозов / кровотечений), определяющих **эффективность и безопасность продления ДАТТ** больных с распространенным атеросклерозом, подвергнутых плановой реваскуляризации миокарда, включенных в наше исследование. За время наблюдения была утрачена связь с 6 пациентами (2,5% от общего числа больных). Данные пациенты не исключались из исследования, и их исходы анализировались до момента утраты контакта. В итоге медиана периода наблюдения составила 859 дней (29 месяцев) [ИКР: 523-1665 дней].

Суммарная частота тромботических осложнений за весь период наблюдения составила 18,5% (в том числе фатальных – 4,2%), их структура представлена в таблице 2. Большинство из тромботических исходов (81,8%) произошли в коронарном бассейне (в том числе – внезапная сердечная смерть – 4 случая (1,7%), ОКС – 7 (2,9%), внеплановая реваскуляризация миокарда из-за усугубления стенокардии с проведением ЧКВ и КШ соответственно – 21 (8,8%) и 1 (0,4%). В периферических сосудистых бассейнах произошли 18,2% ТО. При этом большинство осложнений затрагивало бассейн артерий нижних конечностей (n=6).

За время наблюдения было зарегистрировано 18 больших и клинически значимых кровотечений (7,5%), ни одно из которых не являлось фатальным (таблица 3). Превалировали кровотечения, не достигшие критериев крупного (в основном, из ЖКТ). После развития кровотечений был зарегистрирован один случай ТО в группе BARC 3, который не был фатальным.

Основная часть кровотечений (n=12) была зарегистрирована в течение первого года наблюдения, до разделения пациентов на подгруппы (медиана от начала терапии до кровотечения составила 95 дней, ИКР [14;284]). По прошествии года произошло всего лишь 6 случаев кровотечений, все в группе продленной ДАТТ.

Таким образом, в структуре исходов, определяющих прогноз, тромбозы занимали лидирующие позиции. Поэтому именно высокий ишемический риск, а не опасения в отношении кровотечений следовало принимать во внимание в первую очередь при определении показаний для продления ДАТТ у обследованных больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением.

Таблица 2. – Частота развития и характеристика тромботических осложнений

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

Таблица 3. – Частота развития и характеристика кровотечений

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

При оценке эффектов продленной терапии оказалось, что тромбозы в отличие от кровотечений регистрировались примерно с одинаковой частотой на протяжении всего периода наблюдения (медиана до развития ТО составила 703 дня, ИКР [353; 1033]. Анализ кривых Каплана-Майера не продемонстрировал каких-либо изменений накопительной частоты ТО (рисунок 2Б) в связи с окончанием "стандартного" периода ДАТТ. В группе продленной ДАТТ было зарегистрировано 31 ТО (19,1% от группы), в том числе 7 фатальных ТО (4,3%). В группе монотерапии АСК произошло 13 ТО (17%), в том числе 3 фатальных (3,9%).

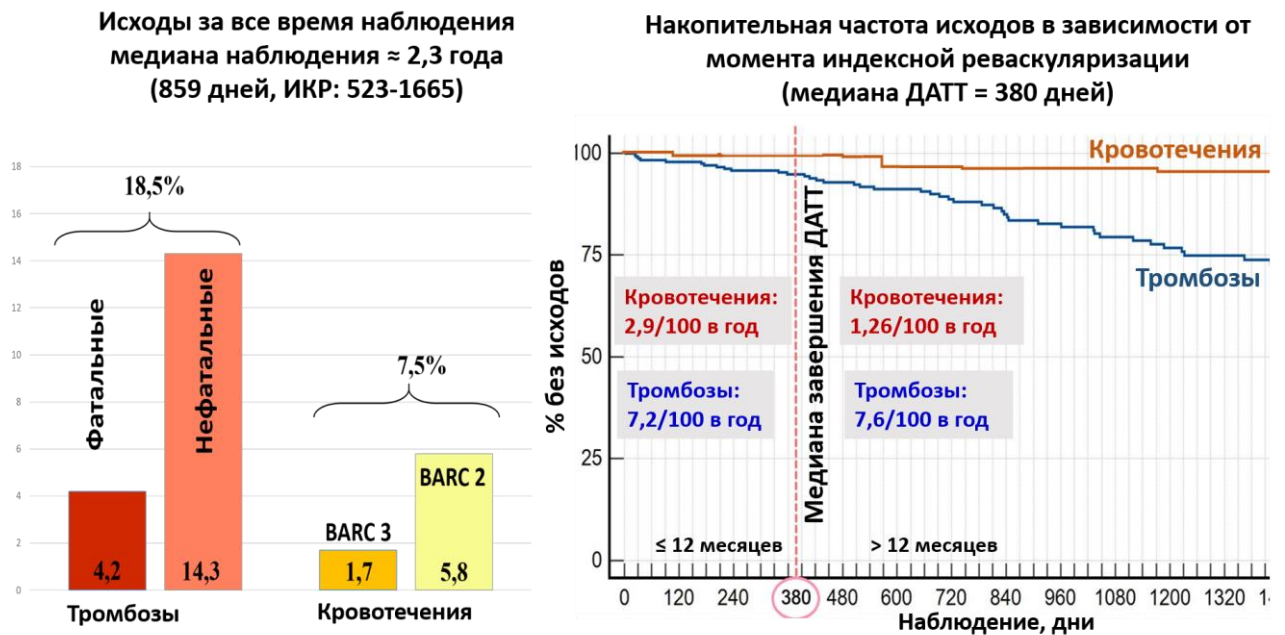


Рисунок 2. – Тромботические осложнения и кровотечения у больных многососудистой ИБС и распространенным атеросклерозом: А – суммарная частота исходов, Б – накопительные кривые исходов в течение периода проспективного наблюдения.

Таким образом, создавалось впечатление, что различия в продолжительности ДАТТ мало влияли на вероятность развития тромботических осложнений. Мы предположили, что польза от продления ДАТТ может быть обнаружена в подгруппах, характеризующихся особенно высоким ишемическим риском. Для выделения таких подгрупп следовало прежде всего ориентироваться на факторы риска ТО, поиск которых был предметом следующего фрагмента нашего исследования.

Клинические факторы риска тромботических осложнений. Анализ подгрупп, сформированных в зависимости от наличия ($n=44$) или отсутствия ТО ($n=194$), показал, что больные, перенесшие ТО в период проспективного наблюдения, характеризовались большей частотой тромботических осложнений а анамнезе - инсультов (27,3% и 10,8%; $p=0,0045$), инфарктов миокарда (73% и 52,6%; $p=0,015$), в т.ч. – повторных (14% и 6,2%; $p=0,09$), чаще имели ХСН ишемического генеза со сниженной и умеренной сниженной ФВ (30% и 16,5%; $p=0,04$), а имели отягощенный анамнез курения (63,6% против 39,7%; $p=0,004$).

Среди больных, перенесших ТО, доля подвергнутых ЧКВ, вдвое превышала долю после КШ (66% против 34%). По данным однофакторного регрессионного анализа, вероятность развития ТО после ЧКВ в сравнении с КШ увеличивалась почти в три раза

(ОР 2,78; 95% ДИ 1,48-5,2; $p=0,0013$). Группы КШ и ЧКВ были сопоставимы по основным клиническим характеристикам и продолжительности ДАТТ, и для выявления возможных причин негативного влияния на прогноз были дополнительно проанализированы технические особенности выполненных эндоваскулярных вмешательств.

Технические особенности ЧКВ. К сожалению, балльная оценка по шкале SYNTAX I рассчитывалась врачами крайне редко. Приемлемой альтернативой была оценка факторов, отражающих технические особенности ЧКВ [Giustino G. et al., 2016]. Такой анализ выполнен у 122 больных (таблица 4).

Таблица 4. – Технические особенности ЧКВ и развитие тромботических осложнений у больных со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом после плановой реваскуляризации миокарда

Технические особенности ЧКВ	Все n=122	ТО (+), n=29 (1)	ТО (-), n=93 (2)	P 1 vs 2
ЧКВ единственной проходимой артерии/шунта, n %	1	0	1 (1)	0,6
ЧКВ проксимального отдела ПНА, n %	34	8 (27)	26 (28)	0,96
ЧКВ ствола ЛКА, n %	37	9 (31)	28 (30)	0,92
Реканализация хронической окклюзии, n %	31	7 (24)	24 (26)	0,85
Бифуркационное стентирование, n %	0	3 (10)	17 (18)	0,32
∑ стентов у одного больного, Med [ИКР]	1[1;2]	1[1;2]	2[1;2]	0,05
Количество сосудистых сегментов, на которых выполнено вмешательство, Med [ИКР]	2[1;2]	1[1;2]	2[1;2]	0,043
ЧКВ ≤2 сегментов	102	28 (96)	74 (79)	0,02
Суммарная длина стентов, Med [ИКР]	32 мм [24; 48]	24 [20;41]	32 [24;49]	0,14
Суммарная длина стентов <26 мм, n % (отрезное значение получено в ходе ROC-анализа)	43	15 (52)	28 (30)	0,03
Без одноэтапной реваскуляризации всех стенозов, запланированных для вмешательства, n %	37	12 (41)	25 (24)	0,13

Как видно, больные, перенесшие ТО, характеризовались меньшим количеством и небольшой длиной стентов, а также отсутствием одноэтапной реваскуляризации всех значимых стенозов. У лиц с многососудистой ИБС каждый из обсуждаемых ангиографических показателей так или иначе отражал завершенность или «полноту» реваскуляризации. **В этой связи мы сочли разумным ввести условное понятие**

«полной» и «неполной» реваскуляризации в ходе ЧКВ. В последнюю группу нами отнесены больные, имевшие как минимум два из ангиографических ФР (ЧКВ на ≤ 2 сегментах, суммарная длина имплантированных стентов < 26 мм, а также отсутствие одноэтапной реваскуляризации в индексную процедуру ЧКВ). Несмотря на относительную условность данного показателя, он хорошо предсказывал вероятность неблагоприятных исходов после ЧКВ (частота ТО при наличии 0-1, 2 и 3 ангиографических факторов риска составляла соответственно 12,5%, 32,7% и 35,7%, $p=0,038$).

По нашему мнению, следствием небольшой протяженности ЧКВ, выполненного под обычным ангиографическим контролем, являлось неполное покрытие атеросклеротических бляшек, приводящее к развитию краевых диссекций и, возможно, к неоптимальному прилеганию балок стента к стенке сосуда. Кроме того, не было абсолютно никаких гарантий, что вмешательству подвергалась именно «уязвимая» атеросклеротическая бляшка. Логично, таким образом, что в нашем исследовании в выигрыше оказались пациенты, с максимально полной реваскуляризацией, причем в условиях малотромбогенных стентов современных конструкций ЧКВ никак не уступала КШ (рисунок 3).

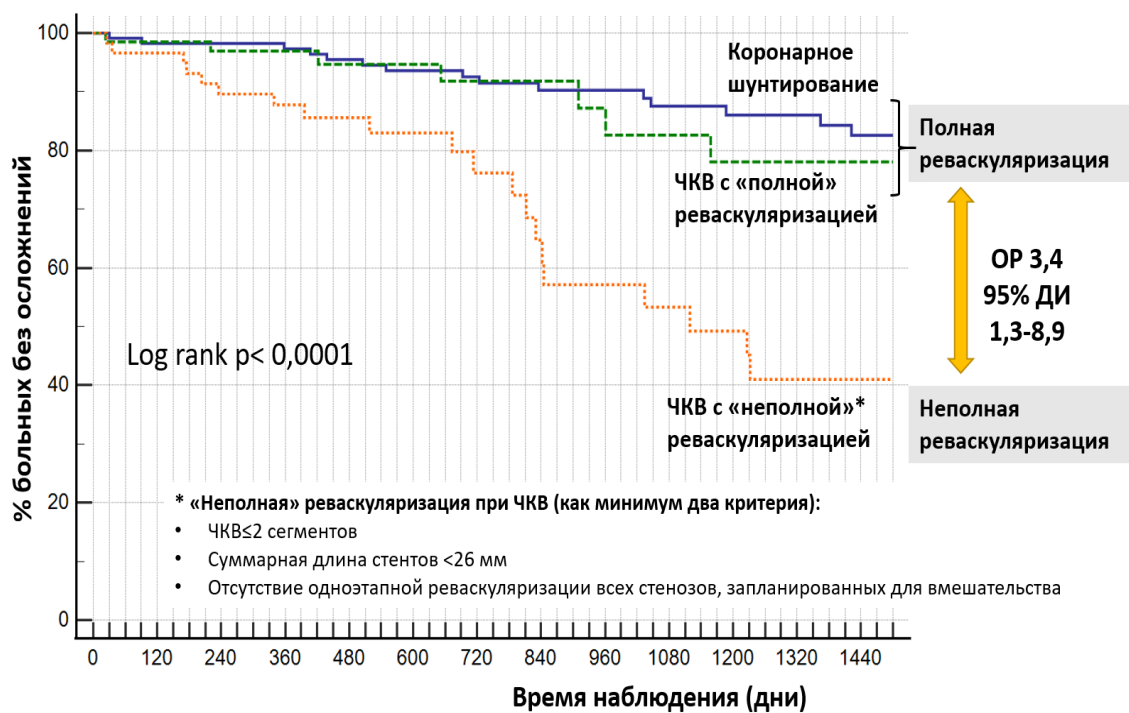


Рисунок 3. – Кривые дожития без тромботических осложнений в зависимости от «полноты» реваскуляризации миокарда у больных со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом после плановой реваскуляризации миокарда.

Итогом настоящего фрагмента работы было построение многофакторной модели, предсказывающей развитие ТО. Независимыми клиническими предикторами ТО оказались: курение в анамнезе (ОР 2,87; 95% ДИ 1,47-5,59; $p=0,001$), перенесенные более года назад ИМ (ОР 2,61; 95% ДИ 1,26-5,43; $p=0,009$) и ИИ/ТИА (ОР 3,33; 95% ДИ 1,63-6,79; $p=0,0009$), а также «неполная» реваскуляризация миокарда при проведении ЧКВ (ОР 5,24; 95% ДИ 2,74-10,02; $p<0,0001$).

Лабораторная оценка действия клопидогрела была выполнена у 128 пациентов.

Распределение **генотипов**, определяющих **функцию цитохрома CYP2C19**, ответственного за активацию клопидогрела, соответствовало Европейской популяции: гомозиготное носительство «дикого» генотипа *1/*1 обнаружено у 42,2%, аллелей низкой активности *1/*2 и *1/*3 – у 30,6%, усиленной активности *1/*17 – у 19,8% больных (гомозигот в исследовании не отмечено). У остальных 7,4% обнаружен «смешанный» генотип *2/*17 и *2/*17. **Медиана значений ОРТ** составила 163 PRU, ИКР [124;203]. У большинства (67%) ОРТ соответствовала рекомендованному целевому диапазону ($85<PRU<208$), формально обеспечивающему наилучшую эффективность и безопасность клопидогрела.

Мы не смогли подтвердить свидетельства прошлых лет о взаимосвязи между ТО и лабораторными показателями, отражающими «ослабленное» действие клопидогрела (высокая ОРТ и/или носительство аллелей CYP2C19*2 или *3). В этих относительно старых исследованиях речь шла прежде всего о больных, подвергаемых неотложным ЧКВ с имплантацией стентов высокой тромбогенности. Мы, напротив, включали стабильных больных, которым выполнялась имплантация исключительно стентов с современным малотромбогенным покрытием. По-видимому, в этих условиях ожидать дополнительной пользы от тестирования действия клопидогрела при стратификации риска ТО не приходится.

Лабораторные, показатели, отражающие чувствительность к клопидогрелу, лучше предсказывали развитие не тромбозов, а кровотечений, несмотря невысокую частоту последних (рисунок 4). По данным однофакторного анализа связь с кровотечениями была продемонстрирована и для низкой ОРТ, соответствующей первым двум квинтилям распределения (PRU 1-147), и для носительства аллелей высокой активности CYP2C19*17. Как и во многих исследованиях, уровень ОРТ зависел от фармакогенетических и множества клинических показателей, традиционно

ассоциируемых с кровотечениями (напр., хронической болезни почек, низкой массы тела и др.). В многофакторном анализе независимым предиктором кровотечений оказался генотип CYP2C19*17 (ОШ = 4,8, 95% ДИ = 1,1–22,2), кодирующий фермент, ответственный за ускоренную биотрансформацию клопидогрела в активный метаболит, ингибирующий агрегацию тромбоцитов.

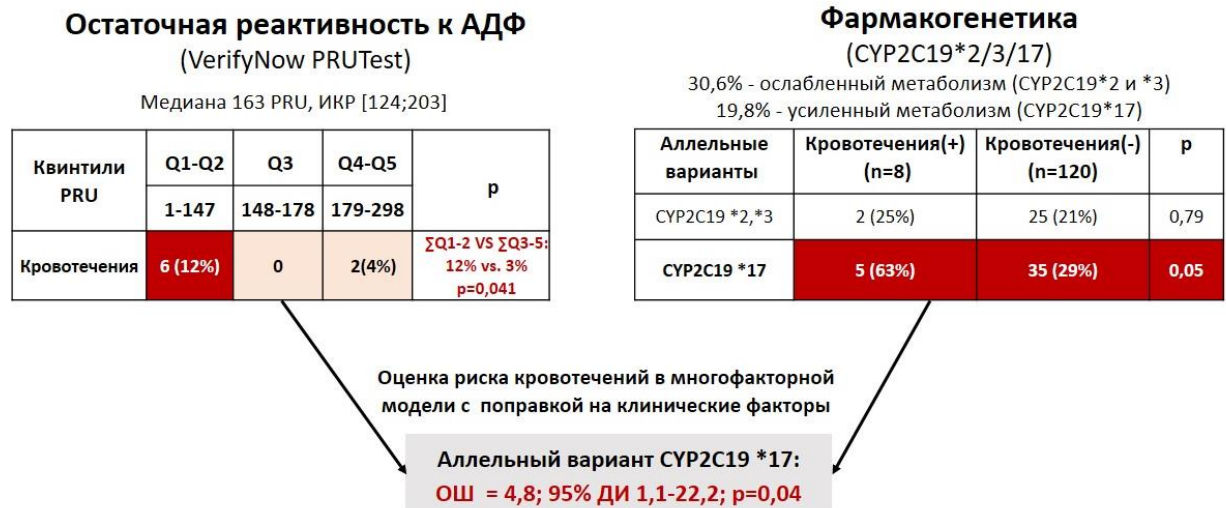


Рисунок 4. – Лабораторная оценка действия клопидогрела и кровотечения у больных многососудистой ИБС и распространенным атеросклерозом

Среди изученных нами лабораторных показателей (GDF-15, vWF, Д-димер), отражающих активацию атеротромботического процесса, прогностические ассоциации были продемонстрированы только для GDF-15. По данным ROC анализа, высокий уровень GDF-15 > 877 пг/мл предсказывал развитие кровотечений с чувствительностью – 100%, но с относительно невысокой специфичностью – 44,2% (ROC AUC = 0,641, 95% ДИ 0,53-0,73).

Таким образом, изученная нами лабораторная панель оказалась применима для стратификации риска кровотечений. Выше мы показали, что у наблюдавшихся нами больных с распространенным атеросклерозом данные осложнения в большинстве случаев относились к BARC 2 и не определяли прогноз. Тем не менее, в реальной клинической практике факт развития даже таких кровотечений потенциально снижает приверженность к ДАТТ. Поэтому дополнительное использование лабораторных показателей для стратификации их риска может оказаться весьма полезным.

Итогом работы стало определение клинических критериев для продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации

миокарда. Мы проанализировали накопительную частоту ТО при разной продолжительности ДАТТ в подгруппах больных, имевших по данным нашего исследования наиболее высокий тромботический риск (рисунок 5).

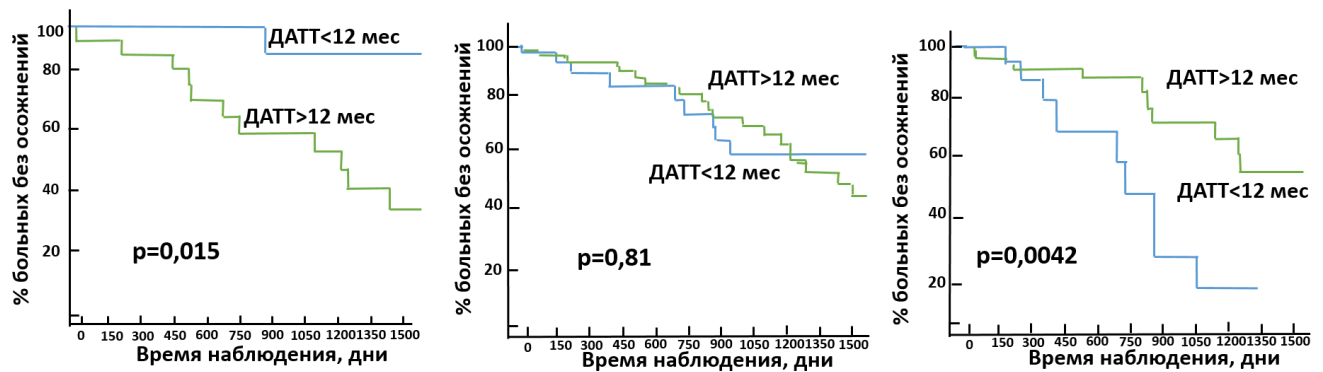


Рисунок 5. – Эффективность от продления ДАТТ в подгруппах высокого риска тромботических осложнений у больных стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом: А – ИИ/ТИА более года назад, Б – ИМ более года назад, В – ЧКВ с «неполной» реваскуляризацией миокарда.

Как видно, больные с ТО в анамнезе (ИМ или ИИ) не имели преимуществ от продления комбинации препаратов. Единственной подгруппой, получившей выгоду от продления ДАТТ, оказались пациенты, имевшие критерии «неполной» реваскуляризации миокарда после ЧКВ. В этой подгруппе расхождение накопительных кривых ТО произошло спустя год после вмешательства, а относительно короткий ДАТТ (≤ 12 месяцев) сохранял свою значимость в качестве независимого предиктора ТО в многофакторной модели, учитывающей влияние других факторов риска (рисунок 6).

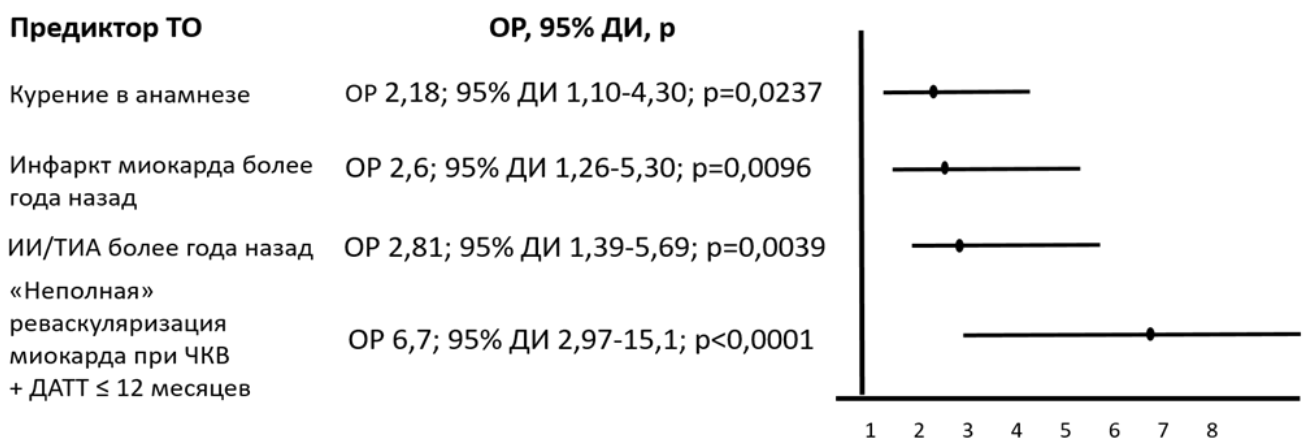


Рисунок 6. – Независимые предикторы тромботических осложнений у больных со стабильной ИБС и распространенным атеросклерозом после плановой реваскуляризации миокарда (модель пропорциональных рисков Кокса).

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. На основании многофакторного анализа было установлено, что важнейшим критерием для продления двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС с распространенным атеросклеротическим поражением является проведение «неполной» реваскуляризации миокарда методом ЧКВ. У этих пациентов продление терапии свыше 12 месяцев снижает вероятность развития тромботических осложнений в 5 раз (ОР 5,07; ДИ 1,6-15,4).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

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

3. Хакимова М. Б. Чувствительность к клопидогрелу и исходы длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / **М. Б. Хакимова**, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, В. В. Кадочникова, Д. Д. Абрамов, Е. П. Панченко // Атеротромбоз. – 2023. – №2. – С. 10-21.
4. Кривошеева Е. Н. GDF-15 и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА) / Е. Н. Кривошеева, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко, **М. Б. Хакимова**, Е. С. Кропачева, О. А. Погорелова, Т. В. Балахонова, Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский, Д. М. Галяутдинов, Э. Е. Власова // Терапевтический архив. – 2024. – №. 7. – С. 683-689.
5. Панченко Е. П. Персонализированный подход к антитромботической терапии у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением / Е. П. Панченко, Е. Н. Кривошеева, **М. Б. Хакимова**, Н. М. Баулина, И. С. Киселев // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая». – 2023. – С. 566-576.
6. Кривошеева Е. Н. GDF-15 и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА) / Е. Н. Кривошеева, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко, Е. С. Кропачева, **М. Б. Хакимова**, Е. В. Титаева, А. Б. Добровольский // Сборник тезисов «Российский национальный конгресс кардиологов». – 2023. – С. 714.
7. Komarov A. Efficacy and safety of different regimens prolonged antithrombotic therapy in revascularized patients with stable CAD and multifocal atherosclerosis / А. Komarov, Е. Krivosheeva, **М. Khakimova**, Е. Panchenko, Т. Balakhonova, М. Tripoten // Atherosclerosis. – 2024. – V. 395. – S. 1. – A. 118160.
8. Кривошеева Е. Н. Многокомпонентная антитромботическая терапия у больных мультифокальным атеросклерозом: что выбрать в дополнение к аспирину – антиагрегант или антикоагулянт / Е. Н. Кривошеева, А. Л. Комаров, Е. П. Панченко, **М. Б. Хакимова**, Т. В. Балахонова, М. И. Трипотень // Сборник тезисов конференции «Кардиология на марше 2024» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. – 2024. – С. 107.
9. Хакимова М.Б. Факторы, определяющие целесообразность продления двойной антитромбоцитарной терапии после плановой реваскуляризации миокарда у

больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением / **М. Б. Хакимова**, А. Л. Комаров, Е. Н. Кривошеева, В. М. Миронов, С. К. Курбанов, С. О. Кузякина, Е. Б. Яровая, Е. П. Панченко // Сборник тезисов конференции «Кардиология на марше 2024» и 64-я сессия ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. – 2024. – С. 111.

10. Кривошеева Е. Н. Повышение ростового фактора дифференцировки 15 связано с развитием неблагоприятных исходов у больных стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА) / Е. Н. Кривошеева, М. Б. Хакимова, А. Л. Комаров и др. // Сборник тезисов «XI Евразийский конгресс кардиологов». – 2023. – С. 63.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота	ТО – тромботические осложнения
ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения	ФВ – фракция выброса
ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия	ХБП – хроническая болезнь почек
ДИ – доверительный интервал	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ИБС – ишемическая болезнь сердца	AUC – area under the curve – площадь под кривой
ИИ – ишемический инсульт	BARC – Bleeding Academic Research Consortium – академическое сообщество по кровотечениям
ИКР – интерквартильный размах	CYP – cytochrome P450 – цитохром P450
ИМ – инфаркт миокарда	GDF-15 – growth differentiation factor-15 – ростовой фактор дифференцировки-15
ИМТ – индекс массы тела	Med – median – медиана
КШ – коронарное шунтирование	vs – versus – против
ОКС – острый коронарный синдром	vWF – von Willebrand factor – фактор Виллебранда
ОР – отношение рисков	
ОРТ – остаточная реактивность тромбоцитов	
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	
ССС – сердечно-сосудистая смерть	
ТИА – транзиторная ишемическая атак	