

На правах рукописи

ЛОМАКИН НИКИТА ВАЛЕРЬЕВИЧ

**ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научный консультант: Сидоренко Борис Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мартынов Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ

Вавилова Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ

Новикова Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения РФ, профессор

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « » сентября 2020 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д.121.001.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» (ФГБУ ДПО ЦГМА) Управления делами Президента Российской Федерации по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ по адресу: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А и на сайте <http://cgma.su/science/dissertatsionnue-sovety/>

Автореферат разослан « » _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Н.М. Савина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За последние десятилетия подходы к лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) претерпели существенную эволюцию. Основой ведения таких пациентов в настоящее время является инвазивная стратегия, позволившая в наиболее развитых странах резко, до уровня в 5-7% (Timmis A., 2017), снизить летальность среди больных острым инфарктом миокарда. Летальность от ИМ постепенно снижается и в России, где в 2018 году она составила 13,1% (Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Росминздрав, 2019).

В 2016 г. инвазивная лечебная тактика в России была применена к 123 858 больным ОКС, что составило 68,5% случаев от общего числа чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) (Алесян Б.Г., 2016). Общее количество рентгенэндоваскулярных вмешательств в лечебных целях в РФ увеличилось от 199 700 в 2017 г. до 238 100 в 2019 г. (Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Росминздрав, 2019). Главным медикаментозным направлением в ведении больных ОКС является антитромбоцитарная терапия, для которой имеются абсолютные показания у пациентов как с инвазивной, так и с консервативной стратегией лечения. На современном этапе в клинической практике широко применяются такие антитромбоцитарные средства, как ингибитор циклооксигеназы ацетилсалициловая кислота (АСК), исторически широко известная под коммерческим названием аспирин, ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, кангрелор), ингибиторы ГП IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Эти препараты, подавляющие агрегационную активность тромбоцитов, эффективно предотвращают развитие острых ишемических событий в разных сосудистых бассейнах, их длительный прием особенно важен для больных после ЧКВ, когда в результате проведенной процедуры нарушается целостность эндотелиального слоя, что в свою очередь приводит к активации тромбоцитов и росту уровня тромбообразования. По данным регистра SWEDEHEART, в период с 1995 по 2014 годы число ЧКВ стремительно возросло - с 5 до 78%. Параллельно с этим с 82 до 94% увеличилось количество больных, принимающих АСК, а число находящихся на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с добавлением ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов возросло с 0 до 90% (Szummer K. et al., 2017). Препараты, относящиеся к классу антитромбоцитарных средств, входят в первую десятку всех применяемых в России лекарственных препаратов (Зырянов С.К., 2017).

В России насчитывается более миллиона человек, нуждающихся в приеме антитромбоцитарных средств по жизненным показаниям – это пациенты после эпизода нестабильной стенокардии (НС), после ИМ, пациенты, перенесшие плановые ЧКВ после операции АКШ, пациенты с периферическим атеросклерозом. Выполненные за последние 20 лет исследования не только определили важную роль антиагрегантов как обязательного компонента современного лечения больных атеросклерозом (в том числе, с ОКС), но и выявили проблемы, возникающие в связи с их применением в клинической практике (Сумароков А.Б., 2011; Венгеровский А. И., 2015). Благодаря этим исследованиям был получен большой массив данных, анализ которых позволил выявить специфические особенности при применении АСК для первичной и вторичной профилактики тромботических осложнений; при этом идентифицированы отдельные виды патологии, при которых эффективность такой терапии может быть недостаточна (Бурячковская Л. И., 2016; Patrono C., 2017; Rothwell P., 2018). Было доказано как достоинство клопидогрела как оптимального средства достижения долговременного антиагрегантного эффекта в составе двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), так и выявлены определенные ограничения при его использовании, основными из которых являются наличие существенных межиндивидуальных различий по эффективности препарата и относительно медленная скорость достижения терапевтического эффекта при его использовании (Winter M., 2017). Основная проблема антитромбоцитарной терапии с использованием клопидогрела связана с риском тромбоза при недостаточной в индивидуальных случаях дозировке препарата с одной стороны, и постоянной угрозой кровотечения при избыточной дозировке, с другой. Проблема высокой остаточной реактивности тромбоцитов (ВОРТ) имеет большее значение при использовании клопидогрела, чем прасугрела и тикагрелора, при применении которых феномен ВОРТ не характерен. Однако, с этими препаратами связано проявление другого феномена - низкой остаточной реактивности тромбоцитов (НОРТ), при которой повышается угроза геморрагических осложнений (Bavishi C., 2015).

Таким образом, результаты рандомизированных и регистровых исследований последних лет выявили наличие больных как с недостаточным, так и избыточным ответом на отдельные антитромбоцитарные препараты, и тем самым продемонстрировали статистически значимую взаимосвязь между высокой и низкой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема препаратов этого класса и риском кардиоваскулярных событий и кровотечений (Winter M.P., 2015; Deharo P., 2018; de Carvalho L.P., 2018).

Степень разработанности темы

Стремительное развитие доказательной медицины с ее популяционными подходами неизбежно приводит к объективизации и унификации методов лечения, что снижает, в некоторых индивидуальных случаях катастрофически, эффективность внедряемых технологий, порождая потенциально высокий риск побочных эффектов у отдельных категорий пациентов. Ответом на этот вызов и дополнением к широкому применению методологии доказательной медицины, в основе которой лежит популяционный взгляд на болезнь и ее лечение, стала прецессионная медицина, предполагающая учет индивидуальных (фенотипических и генотипических) характеристик пациента. Вместе с тем, у персонализированного подхода к антитромбоцитарной терапии есть не только сторонники, но и противники (Jeong Y.H., 2019; Tantry US., 2001; Добровольский А.Б., 2018). Такое положение дел в сфере неотложной кардиологии связано с наличием ряда нерешенных вопросов. К ним относятся:

- выбор оптимальных лабораторных методов верификации функциональной активности тромбоцитов (ФАТ);
- необходимость выбора наиболее эффективных и безопасных препаратов в составе поликомпонентной антитромбоцитарной терапии, для которых определение ФАТ является клинически целесообразным;
- выявление непрямых причин сниженного ответа на антиагрегантные средства;
- разработка актуальных клинических алгоритмов и организационных подходов с учетом фармакоэкономических особенностей.

Цель исследования

Разработка оптимальной стратегии применения антитромбоцитарной терапии, основанной на принципах индивидуализации у пациентов с острым коронарным синдромом.

Задачи

1. Определить критическое пороговое значение для высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом.
2. Определить нижнее пороговое значение, целесообразное для оценки риска кровотечений, у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.

3. Оценить частоту развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от уровня функциональной активности тромбоцитов.
4. Изучить прогностическую значимость высокой остаточной реактивности тромбоцитов у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих двойную антитромбоцитарную терапию.
5. Выявить ведущие факторы, влияющие на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии.
6. Изучить влияние стратегии индивидуализации антитромбоцитарной терапии на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с острым коронарным синдромом.
7. Выявить морфологические особенности тромбоцитов и их связь с функциональным состоянием клеток и действием антитромбоцитарных препаратов.
8. Разработать клинический алгоритм индивидуализации двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом.

Научная новизна

Впервые в рамках отечественного регистрового исследования представлены доказательства положительного влияния индивидуализированной коррекции антитромбоцитарной терапии, проводимой на основании лабораторного тестирования агрегационной активности тромбоцитов, на течение заболевания и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с острым коронарным синдромом.

Разработан персонифицированный алгоритм ведения пациентов с острым коронарным синдромом, принимающих двойную антитромбоцитарную терапию, способствующий снижению сердечно-сосудистой смертности в период лечения в госпитальном периоде.

Установлена связь между уровнем функциональной активности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии и частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ОКС. При уровне функциональной активности тромбоцитов менее 45%, частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов составила 4,2%. При функциональной активности тромбоцитов более 45% она достигла 20,6% ($p < 0,000$).

Теоретическая и практическая значимость

Доказана связь высокой остаточной реактивности тромбоцитов с частотой наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, определено критическое пороговое значение для высокой остаточной реактивности тромбоцитов, ассоциированной с высоким риском развития сердечно-сосудистых исходов. Разработан алгоритм индивидуализированного подбора антитромбоцитарной терапии пациентам с острым коронарным синдромом, предусматривающий эскалацию терапии путем перевода пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне использования клопидогрела на тикагрелор. Применение разработанного алгоритма снижает частоту развития сердечно-сосудистых событий по сравнению со стандартной моделью ведения больных острым коронарным синдромом, существенно повышая эффективность терапии.

Методология и методы исследования

Исследование относится к категории инициативных и выполнено по дизайну одноцентрового проспективного когортного регистра. В исследование последовательно включались все пациенты, соответствующие критериям включения/невключения, госпитализированные по скорой медицинской помощи. Включение последнего пациента осуществлялось по достижению заданного количества пациентов и регистрации достаточного числа конечных точек на основании расчета статистической мощности исследования. Временем окончания исследования считалось достижение 30 дней после госпитализации пациентов в связи с индексным событием, или же момент регистрации сердечно-сосудистого события, входящего в состав первичной конечной точки.

Исследование проведено на основе комплексного клинико-лабораторного исследования биологических образцов и инструментального обследования пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе с использованием специальных методов (оценка функциональной активности тромбоцитов и исследование морфологии тромбоцитов с использованием электронной микроскопии).

Использованный в диссертационной работе комплекс клинико-функционального обследования пациентов и лабораторного исследования биоматериалов позволил определить критическое пороговое значение ВОРТ; установить связь морфологических особенностей тромбоцитов с их функциональной активностью и эффективностью применения антитромбоцитарных препаратов; оценить частоту и характер развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от уровня ФАТ;

изучить влияние стратегии индивидуализации антитромбоцитарной терапии на сердечно-сосудистые исходы и разработать клинический алгоритм индивидуализации двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом.

Результаты проанализированы с помощью современных методов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Критические пороговые значения для высокой и низкой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии связаны с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений.
2. Определена прямая положительная связь между уровнем функциональной активности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии, частотой и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
3. Алгоритм индивидуализации антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом позволяет преодолеть высокую остаточную реактивность тромбоцитов на фоне приема антитромбоцитарных препаратов и приводит к значимому снижению риска наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий
4. Высокая остаточная активность тромбоцитов тесно связана с изменением морфологии тромбоцитов в сторону их активации, а перевод больных с высокой остаточной активностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела на тикагрелор приводит к нормализации морфологической картины клеток крови.

Степень достоверности и апробация результатов

Перед началом работы проведено исследование статистической мощности с целью получения данных по объему необходимой выборки, обеспечению ее репрезентативности и достоверности ожидаемых результатов. Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий определялась в сходных по дизайну и составу группах больных, соответствующих критериям первичной сердечно-сосудистой точки эффективности (ИМ, НС, сердечно-сосудистая и несердечно-сосудистая смерть, определенный и предполагаемый тромбоз стента). При уровне ошибки альфа 0.05 и мощности исследования 90%, построена кривая зависимости мощности исследования от размера выборки. Рассчитано минимальное количество пациентов в группах для достижения должной мощности исследования.

Исследование проведено на статистически достаточном клиническом массиве: в проспективное одноцентровое регистровое исследование последовательно включены 750 пациентов с ОКС. После предварительного анализа данных и проверки соответствия пациентов критериям включения/невключения финальный вариант исследования охватил 569 больных.

Работа выполнена с использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики и лечения. Больным, для которых была избрана инвазивная стратегия лечения, выполнялась селективная коронарная ангиография с последующей баллонной ангиопластикой и/или стентированием коронарных артерий. Помимо стандартных лабораторных методов исследования (общий и биохимический анализ крови, анализ системы гемостаза), с помощью световой агрегатометрии определялась ФАТ. Помимо этого, с помощью сканирующей электронной микроскопии изучали морфологические особенности тромбоцитов и других клеток крови. Лечение пациентов осуществлялось в полном объеме и в соответствии с действующими рекомендациями Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов.

Вся получаемая в рамках клинического исследования информация вносилась в электронную индивидуальную регистрационную карту, сформированную в информационной системе «Электронный Кардиорегистр», разработанной для целей и задач ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ. Система позволила автоматизировать рутинные процессы обработки медицинских данных и организовать проспективный автоматизированный сбор данных по унифицированным требованиям с различным временным горизонтом оценки исходов.

Полученные в ходе исследования данные обработаны с применением методов современного статистического анализа, включая многофакторный логистический регрессионный анализ для выявления независимых факторов риска развития неблагоприятных событий с использованием переменных, полученных с помощью однофакторного анализа. Для оценки прогностической ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой).

Апробация результатов диссертации состоялась на кафедре терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ 21 июня 2019 года.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил набор пациентов, удовлетворяющих критериям включения/невключения в исследование, осуществлял обследование и наблюдение за пациентами, назначал и корректировал терапию, проводил тестирование ФАТ у отдельных групп больных и участвовал в проведении исследования морфологии тромбоцитов. Самостоятельно осуществлял систематизацию полученных клинико-лабораторных и инструментальных показателей и их статистическую обработку.

Личное участие автора в написании научных работ по теме диссертации – 85%.

Внедрение результатов исследования

Сформулированные в диссертации научные положения и практические рекомендации внедрены в практику отделений кардиологии, неотложной кардиологии и кардиореанимации учреждений Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ; используются в педагогическом процессе кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 20 печатных работ, в том числе 16 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационного исследования. В журналах, входящих в базу данных SCOPUS, опубликованы 8 статей. Основные результаты диссертации доложены на научных кардиологических конференциях и конгрессах: VI Всероссийская конференция «Клиническая гемостазиология и гемореология». 31 января 2013, Москва; Московский международный форум кардиологов. 26-28 марта 2013, Москва; XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 15-19 апреля 2013, Москва; IV Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». 22-24 мая 2013, Тюмень; 11th World Congress of Inflammation and of the Brazilian Society of Immunology. September 2013, Natal, Brazil; 1-я Международная конференция «Кардиология на передовой мировых достижений» 7 октября 2013, Москва; XXI Российский конгресс «Человек и лекарство». 7-10 апреля 2014, Москва; V Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». 21-23 мая 2014, Тюмень; 2nd Annual meeting new trends in cardiovascular drug therapy from bench to bedside. 30 may - 1 june 2014, Rome; XIV Конгресс сердечная недостаточность. 4-5

декабря 2014, Москва; Российский национальный конгресс кардиологов. 24–26 сентября 2014, Казань; II Ежегодная международная конференция «Теория – практика – инновации». Октябрь 2014, Москва; IX Национальный конгресс терапевтов. 12-14 ноября, 2014, Москва; XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 6-10 апреля 2015, Москва; 1-я Международная конференция Европейского Общества Кардиологов «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике». 25 апреля 2015, Москва; VI Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук». 20-22 мая 2015, Тюмень; 3rd meeting on New Trends in Cardiovascular Drug Therapy ESC. 30 may 2015, Rome, Italy; 12th World Congress on Inflammation. 8-12 August 2015, Boston, USA; III Ежегодная конференция «Кардиология 2015, 40 лет неотложной кардиологии ЦКБ». 9 октября 2015, Москва; X Национальный конгресс терапевтов. 14-16 октября 2015, Москва; VII Международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» 11-13 мая 2016, Н-Новгород; Вторая международная конференция Европейского общества кардиологии «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике». 23 апреля 2016, Москва; 4 Annual congress on the ESC WG on cardiovascular pharmacotherapy EuroCVP. 29-30 May 2016, Tel Aviv, Israel; 3rd World Congress on Controversies in Thrombosis and Hemostasis совместно с VIII-ой Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии. 20-21 октября 2016, Москва; Российский национальный конгресс кардиологов. «Кардиология-2016: Вызовы и пути решения». 20–23 сентября 2016, Екатеринбург; IV Ежегодная международная конференция "Кардиология.16. Доказательства в практику". 7 октября 2016, Москва; Третья международная конференция при поддержке Европейского Общества Кардиологов «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от теории к практике – 2017». 8 апреля 2017, Москва; V Ежегодная международная конференция «КАРДИОЛОГИЯ 2017». 06 октября 2017, Москва; 3-й «ФАКТplus2018» международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии» 22-24 марта 2018, Москва; IV Ежегодная международная конференция «Кардиоваскулярная фармакотерапия: от популяции к индивидуализации» 21 апреля 2018, Москва; 5 Annual congress on the ESC WG on cardiovascular pharmacotherapy. EuroCVP. 11-13 May 2018, Tel Aviv, Israel; 13 Национальный конгресс терапевтов. 22-26 ноября 2018 г. Москва; 4-й «ФАКТplus2019» международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии» 21-23 марта 2019, Москва.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 35 отечественных и 319 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 75 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование проведено на базе ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента России в период с 2012 по 2016 год. Работа относится к категории инициативных исследований и выполнена по дизайну одноцентрового проспективного когортного регистра.

В регистр последовательно включались пациенты с ОКС с подъемом (ОКСспST) и без подъема (ОКСбпST) сегмента ST, имеющие показания к приему ДАТТ и без противопоказаний к ним. Под наблюдение попали больные с двумя различными тактиками лечения ОКС - консервативной и инвазивной. Анализ данных ограничен 30 днями.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Больные с ОКСспST и ОКСбпST, госпитализированные в стационар с давностью возникновения последних симптомов заболевания не более 24 часов до момента госпитализации. ОКС определяли при наличии симптомов ишемии миокарда, возникших в покое или при минимальной физической нагрузке, и при наличии, как минимум, одного из дополнительных критериев:
 - а) повышение кардиоспецифических ферментов тропонина I или T или креатинкиназы (КФК-MB);
 - б) ЭКГ покоя с изменениями, характерными для миокардиальной ишемии;
 - в) признаки ишемии миокарда, полученные с помощью визуализационных методик (перфузионные исследования, ЭхоКГ, КАГ с выявленным хотя бы одним стенозом >70%);
3. Наличие письменного информированного согласия пациента.

Особенностью данного исследования является принцип формирования целевой выборки, основанный на стремлении исследователей получить реальную случайную популяцию поступающих в стационары больных с ОКС, отражающую типичную для клинической практики картину.

В исследование допускались пациенты, имеющие:

- неатеротромботический генез ИМ, отнесенный по классификации ИМ ко 2 типу по классификации III Универсального определения ИМ (Вах J. 2012);
- спонтанные атеротромботические инфаркт миокарда (ИМ) и нестабильная стенокардия (НС) на фоне синдрома системной воспалительной реакции (ССВР);
- спонтанные атеротромботические ИМ и НС на фоне анемии различного генеза тяжелой степени выраженности;
- спонтанные атеротромботические ИМ и НС на фоне сопутствующего онкологического заболевания;
- пациенты с противопоказаниями к выполнению ЧКВ;
- пациенты, подписавшие форму информированного отказа от выполнения ЧКВ.

Критерии невключения в исследование

Пациент не мог быть включен в исследование при наличии хотя бы одного из нижеперечисленных критериев:

1. Наличие противопоказаний к приему антиагрегационных препаратов;
2. Письменный отказ пациента от приема антиагрегационных препаратов;
3. Аортокоронарное шунтирование как стратегия реваскуляризации.
4. Участие пациента в других клинических исследованиях во время данного исследования.

Исследование ФАТ могло быть выполнено однократно в период времени 24-48 часов с момента поступления пациента в стационар и после назначения ДАТТ. В случае получения результата теста ФАТ, указывающего на чувствительность пациента к клопидогрелу (ФАТ <45% на 20 мкмоль АДФ), пациент продолжал прием препарата все время нахождения в стационаре. В случае получения на фоне приема клопидогрела результата агрегатограммы, указывающего на ВОРТ (ФАТ >45% на 20 мкмоль АДФ), у части пациентов продолжалась начатая терапия, остальным производилась эскалация антиагрегационной терапии путем перевода с клопидогрела на тикагрелор. В последующем, при анализе итоговых результатов, был проведен расчет критического порогового значения для ВОРТ для популяции регистра.

Группы исследования.

Процесс деления пациентов на исследовательские группы происходил нерандомизационным путем. Последующее формирование групп происходило по окончании набора больных на этапе работы с итоговой базой данных. В итоге, в соответствии с определенными целями и задачами, были сформированы два подисследования:

1. Подисследование «Прогноз» (n=425): пациенты, которым выполнялся тест ФАТ. В этой группе больные были разделены на две подгруппы:

- а) Пациенты с ВОРТ на фоне приема клопидогрела (n=117);
- б) Пациенты, чувствительные к терапии клопидогрелем (n=308) (по ФАТ, далее «ФАТ-чувствительные»).

Дизайн подисследования «Прогноз» представлен на рисунке 1.

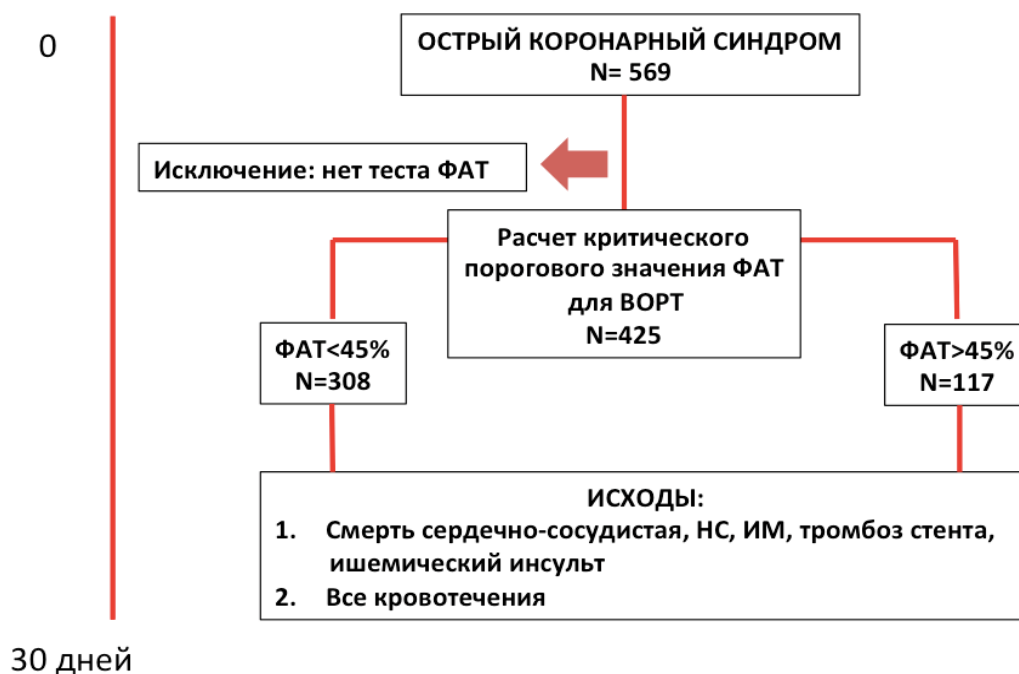


Рисунок 1 - Дизайн подисследования «Прогноз».

2. Подисследование «Индивидуализация». В этой части исследования пациенты разделены на 4 подгруппы:

Группа 1. Больные стандартного лечения с ОКС, для которых не использовался тест ФАТ как основание для коррекции терапии. (n=144);

Группа 2. Больные с ОКС стандартного лечения с ВОРТ, для которых использовался тест ФАТ, но не являлся основанием для коррекции терапии (n=115):

Группа 3. Пациенты с ОКС, в отношении которых принималось решение по использованию теста ФАТ как основания для эскалации терапии (при выявлении

ВОРТ на фоне приема клопидогрела) путем перевода с клопидогрела на тикагрелор (n=78):

Группа 4. Пациенты с ОКС, в отношении которых лечащим врачом принималось решение по использованию теста ФАТ, на основании которого продолжалась начатая терапия клопидогрелом в случае, если на фоне приема клопидогрела не наблюдалась ВОРТ и больные относились к категории «чувствительных» (n=232).

Кроме этого, в рамках проводимого исследования для отдельных больных из некоторых подгрупп выполнялся отбор проб крови для исследования морфологических особенностей тромбоцитов. Дизайн подисследований «Индивидуализация» и подисследования «Изучение морфологии тромбоцитов» представлен на рисунке 2.

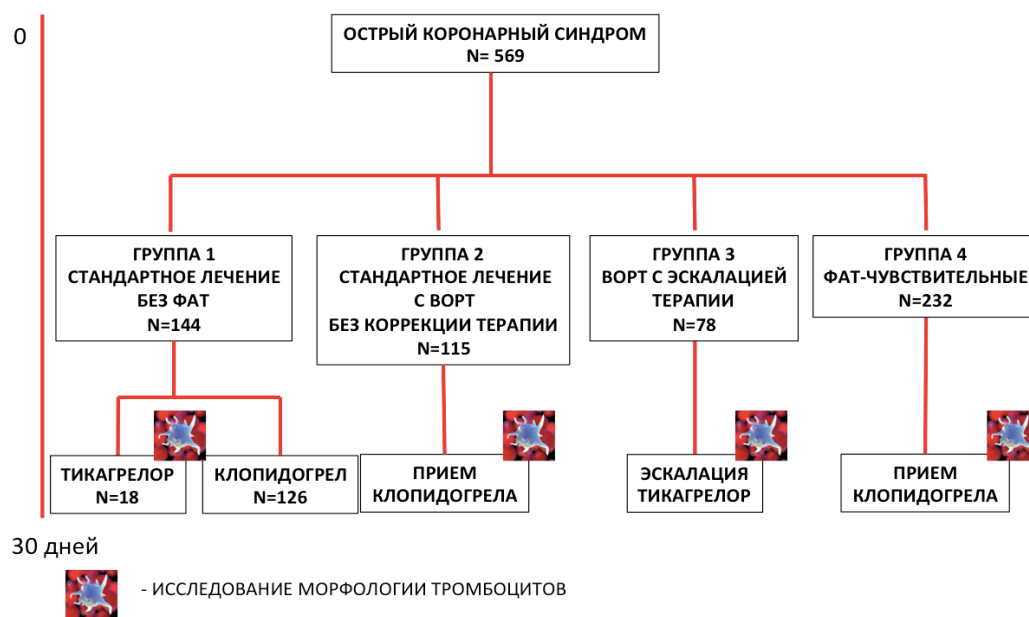


Рисунок 2 - Дизайн подисследования «Индивидуализация» и подисследования «Изучения морфологии тромбоцитов».

Регистрация сердечно-сосудистых исходов

Нами регистрировались следующие сердечно-сосудистые исходы, которые в последующем были объединены в первичную сердечно-сосудистую точку (MACE):

1. Сердечно-сосудистая смерть;
2. Определенный тромбоз стента или предполагаемый тромбоз стента;
3. Нефатальный ИМ рецидивирующего течения;
4. Эпизод нестабильной стенокардии (НС);
5. Ишемический инсульт (ИИ);

К сердечно-сосудистой смерти относятся все случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, возникшие в период нахождения пациента в стационаре в связи с индексным событием.

К определенному тромбозу стента относятся все случаи подтвержденного данными КАГ или патологоанатомического исследования тромбоза стента, возникшего в течение госпитализации у пациентов, в отношении которых была выбрана инвазивная стратегия и которые были подвергнуты стентированию. Для подтверждения определенного тромбоза стента необходимо:

1. Ангиографическое подтверждение тромбоза стента, основанное на оценке состояния кровотока по шкале TIMI при условии, что в течение 48 часов имеет место хотя бы один из дополнительных критериев:

- а) Острое появление клиники ишемии в состоянии покоя;
- б) Изменения на ЭКГ, выявленные вновь и соответствующие критериям ОКС;
- в) Характерная динамика маркеров повреждения сердца, соответствующая по критериям острому ИМ.

2. Патологоанатомическое подтверждение тромбоза стента.

К предполагаемому тромбозу стента относятся все подозрительные случаи, соответствующие критериям, разработанным круглым столом ARC - Консорциума по академическим исследованиям (FDA Clinical Overview., 2006):

- Любая необъяснимая смерть в первые 30 дней или до окончания исследования,
- Любой инфаркт, связанный с поражением зоны, в которой ранее был имплантирован стент, без ангиографического подтверждения и при отсутствии какой-либо иной причины.

Учитывая временной лимит проводимого исследования, в данном случае рассматриваются только эпизоды раннего тромбоза, возникшие в диапазоне от 0 до 30 дней.

К нефатальному ИМ относятся все эпизоды, возникшие у пациентов в пределах госпитализации и не приведшие к смертельному исходу. Кроме этого, все случаи ИМ распределены и оценены в соответствии с классификацией III универсального определения ИМ (Thygesen K., 2012).

К эпизоду НС относятся события, расцененные как ухудшение течения/прогрессирование индексного события у пациентов с ОКСбпST без динамики кардиоспецифических ферментов по критериям соответствующих ИМ.

К случаям ИИ относятся инфаркт головного мозга не геморрагической природы, возникший в пределах госпитализации в связи с индексным событием и подтвержденный методами нейровизуализации.

Регистрация геморрагических событий.

К геморрагическим событиям относятся все случаи кровотечений, возникшие в период нахождения пациента на стационарном лечении и соответствующие индексному событию.

Кроме этого, проведена дополнительная оценка риска развития больших кровотечений. К большим кровотечениям отнесены все кровотечения, соответствующие типу 3 и 5 по шкале BARC (Mehran et al, 2011). К критерию 3 относится явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии снижения гемоглобина в результате кровотечения) и трансфузия, выполненная при выраженном кровотечении; к критерию 5 - фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, но клинически подозреваемое.

Также производилась оценка совокупных нежелательных клинических событий, включающих сердечно-сосудистые и геморрагические исходы (NACE).

Все события, определенные как конечные точки эффективности и безопасности регистрировались сразу же после их возникновения и заносились в электронную базу данных «Кардиорегистр» не позднее 24-х часов с момента их возникновения. Помимо регистрации факта и типа состоявшегося события, дополнительно заносилась и другая информация:

- Дата возникновения события;
- Характеристика возникшего события;
- Вмешательства, потребовавшиеся в связи с возникшим событием.

Дополнительно, при возникновении кровотечения, фиксировалась информация о его локализации, степени выраженности по шкале BARC, необходимости трансфузии компонентов крови, данные об уровне гемоглобина после состоявшегося события.

В случае развития сердечно-сосудистой и несеречно-сосудистой смерти, дополнительно заносилась информация о результатах патологоанатомического исследования (если таковое проводилось), а также сформулированный заключительный диагноз.

Этические и юридические аспекты исследования

До начала участия в исследовании пациент выражал согласие на обработку персональных данных, подписав информированное согласие. Исследование

проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2008 г.); правилами Надлежащей клинической практики, принятыми на Международной конференции по гармонизации технических требований, предъявляемых к фармацевтическим продуктам для применения у человека (ICH GCP); национальным стандартом о Надлежащей клинической практике (ГОСТ Р 52379-2005) и другими нормативными требованиями законодательства России.

Методы исследования

Инструментальные методы обследования

Электрокардиографическое исследование проводилось на электрокардиографах MAC 1200 ST. Трансторакальная ЭхоКГ проводилась всем пациентам по стандартной методике на основании принятых международных стандартов и номенклатуры. Исследования выполнялись на аппарате GE VividQ (GE Medical Systems, Horten, Norway) с использованием M4S RS (1.5-4.3 МГц) секторного датчика. Стресс- ЭхоКГ выполнялась на аппаратах Vivid E9 (General Electric Medical Systems, Horten Norway) и Vivid E95 (General Electric Medical Systems, Horten Norway) с использованием M4S (1,5-4,3 МГц) матричного датчика. Нагрузка давалась на тредмиле GE Healthcare Series 2100. Диагностическая коронарная ангиография и ангиопластика коронарных артерий выполнялись доступом по методу Селдингера (Seldinger S. 1953) посредством пункции правой лучевой артерии или правой общей бедренной артерии под местной анестезией на оборудовании SIEMENS ARTIS ZEE (Германия). Для проведения катетеризации правой коронарной артерии использовали катетер Judkins Right, а для левой – Judkins Left. При стентировании коронарных артерий использовали как голометаллические стенты OMEGA (BOSTON-SCIENTIFIC), так и стенты XCIENCE (эверолимус, ABBOT) и PROMUS ELEMENT (эверолимус, BOSTON-SCIENTIFIC) с антипролиферативным покрытием.

Лабораторные методы исследования

Все используемое лабораторное оборудование, реагенты и расходные материалы допущены к обращению на территории Российской Федерации как изделия медицинского назначения, дозирующее и измерительное оборудование прошло техническое обслуживание в плановом порядке и допущено к эксплуатации в клиничко-диагностических лабораториях.

Определение функциональной активности тромбоцитов

Исследования агрегации проводились с помощью световой агрегатометрии по методу Борна на агрегометре Chronolog 700 (CHRONO-LOG Corporation, США) с

использованием индукторов того же производителя. Работа проводилась в полном соответствии с Рекомендациями по стандартизации светопропускной агрегатометрии Международного общества по тромбозу и гемостазу 2013 года и Северо-американскими рекомендациями для медицинских лабораторий, определяющих и интерпретирующих функциональную активность тромбоцитов с помощью агрегатометрии (Hayward C. 2010; Cattaneo M., 2013).

Для проведения исследования в ячейке агрегометра к обогащенной тромбоцитами плазме в качестве индуктора добавляли АДФ в соотношении 1:20. Конечная концентрация индуктора АДФ составляла 20 мкмоль. При получении результатов измеряли агрегацию тромбоцитов в течение 6 минут. Ориентировались на показатель максимальной степени агрегации тромбоцитов. В качестве раствора сравнения использовали бедную тромбоцитами плазму того же пациента. Пороговое значения для ВОРТ на фоне приема ДАТТ было определено на уровне 45% для 20 мкмоль АДФ. Выбор концентрации индуктора агрегации АДФ в 20 мкмоль, объясняется тем, что часть больных находилась на терапии тикагрелором, который у отдельных больных может чрезмерно подавлять ФАТ и при регистрации на агрегометре в ответ на более низкие дозы АДФ кривая записи не регистрируется. Для того, чтобы и в таких случаях получать ответ тромбоцитов и использовали данную концентрацию индуктора.

В работе использовались биологические пробы пациентов (образцы плазмы и цельной крови). Кровь брали из кубитальной вены утром натощак в покое с соблюдением всех рекомендаций преаналитического этапа. Строго соблюдался принцип взятия вторым шприцом, т.е. в первый шприц забирали небольшое количество крови для других анализов, а затем только для анализа тромбоцитов и коагулограммы. Такой методический прием необходим для предотвращения попадания в пробы тканевого фактора, который попадает в иглу при проколе тканей. Для взятия цельной крови использовались пробирки VACUETTE с 3,2 % цитратом натрия (1:9) («Greiner bio-one», Австрия). Богатую тромбоцитами плазму (PRP) получали при центрифугировании (центрифуга Centrifuge 5810R, производства Eppendorf) цельной крови 15 минут при 700 g. После отбора PRP осадок повторно центрифугировали для получения бедной тромбоцитами плазмы 10 минут при 1700 g, которую в последующем использовали для калибровки прибора.

Методика исследования морфологии клеток крови

Морфологическую картину тромбоцитов и других клеток крови исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Для электронной микроскопии кровь префиксировали непосредственно после взятия с 0,1% глутаровым альдегидом. Для этого 0,5 мл цельной крови добавляли в пробирку с 4,5 мл 0,1% глутарового альдегида. Через 1 час префиксации 10 микроЛ отстоявшейся плазмы с тромбоцитами и взвесью лейкоцитов и эритроцитов переносили в кювету с 0,3 мл 2,5% глутарового альдегида для полной фиксации. В работе использовали 25 % водный раствор глутаровый альдегид гистологической чистоты (Polysciences, США), кокадилат натрия, натрия гидроокись, хлорид натрия, одно- и двузамещенный фосфат натрия, спирт этиловый 96⁰, спирт этиловый абсолютный 100% (Merck, Германия).

Очистку растворов, используемых при подготовке образцов для электронной микроскопии, проводили на мембранных фильтрах Gelman Instrument Company (d = 25 мм, размер пор 0,22-0.45 мкм), а для посадки клеток в качестве подложек пользовались поликарбонатными фильтрами Nucleopore polycarbonat membrane производства Nucleopore Company Corporation (d = 25 мм, размер пор 0,2-0.4 мкм). Готовые образцы приклеивали электропроводным клеем Totite (Japan).

Получение образцов фиксированных клеток крови (PRP) для микроскопии производили следующим образом:

- Из кюветы с префиксированной и отстоявшейся 1 час кровью отбирали 10 мкл из верхней части (частично освобожденной от осевших на дно эритроцитов), ресуспендировали 1:30 в 2.5% растворе глутарового альдегида в кокадилатном буфере (pH 7.3), инкубировали 1,5 часа при комнатной температуре;
- Зафиксированный образец разводили фосфатным буфером (pH 7.3) так, чтобы конечный объем, наносимый на фильтр, составлял 3 мл. Затем пробу наносили на поликарбонатные мембраны;
- Первоначально пробу, помещенную на фильтр, отмывали на вакуумной колбе 15 мл фосфатного буфера для того, чтобы смыть остатки глутарового альдегида, образующего пленку со спиртами, после чего приступали к обезвоживанию.
- Обезвоживание проводили спиртами возрастающей концентрации – 30%, 50%, 70%, 80%, 96% и 100% (абсолютный спирт) на вакуумной колбе. По одной порции (3 мл) каждого спирта 30-96% и три порции абсолютного спирта (100%) медленно пропускали через фильтр с посаженными на нем клетками.
- Все используемые растворы перед употреблением прочищали через фильтр с диаметром пор 0,22 – 0.45 мкм.

Для исследования с помощью сканирующей электронной микроскопии на микроскопе PHILIPS PSEM 550x из фильтра с клетками вырезали сектор, равный $\frac{1}{4}$

площади фильтра и наклеивали на столик для электронной микроскопии. Сушку образца проводили в Crytical point dryer, после чего напыляли золотом толщиной 150-200 Å на Sputter Jeol faen Colt GFS 1100.

Образцы просматривали в режиме вторичной эмиссии при ускоряющем напряжении 25 кВт под углом 35^0 . Подсчет разных форм тромбоцитов, лейкоцитарно-тромбоцитарных (ЛТА) и эритроцитарно-тромбоцитарных (ЭТА) агрегатов проводили на 25 полях сканирования при увеличении 2500 и 5000. Количество тромбоцитов каждой формы, их микроагрегаты, ЛТА и ЭТА выражали в % к общему числу подсчитанных в образце соответствующих клеток. Съемку изображения с электронного микроскопа производили с помощью системы компьютерной записи изображений MicroCapture 2.0. Данная система предназначена для ввода в компьютер черно-белых (полутонных) изображений микрообъектов, получаемых с помощью электронного микроскопа, вывода на экран дисплея и записи на цифровые носители.

Статистическая обработка результатов исследования

Для проверки гипотез, связанных с видом распределения, применен критерий Шапиро-Уилка. Значения нормального распределения были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, а значения с ассиметричным распределением были выражены через медиану и интерквартильный размах. Сравнение проводилось с помощью непараметрического точного критерия Фишера или U-критерия Манна-Уитни для сравнения двух групп и критерия Краскела-Уоллиса ANOVA для сравнения трёх и более групп пациентов. Для проведения многофакторного логистического регрессионного анализа и выявления независимых факторов риска развития неблагоприятных событий использовали переменные, полученные с помощью однофакторного логистического регрессионного анализа. Для оценки качества прогностической ценности проведенного логистического анализа в прогнозировании использовали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). Анализ кумулятивной выживаемости осуществляли по методу Каплана-Мейера, различия между кривыми выживаемости определяли с помощью log-rank критерия. Для выявления независимых факторов, ассоциированных с риском неблагоприятных событий, использовали регрессионную модель Кокса с пошаговой селекцией независимых переменных. Данные представлены как отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми считали межгрупповые различия и значения коэффициентов регрессии при показателе $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 23.0 (SPSS Inc., USA) и STATISTICA версии 10 (StatSoft). Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты подисследования «Прогноз»

Клиническая характеристика включенных в подисследование пациентов

Из 569 пациентов, принявших участие в исследовании, у 425 проводилось исследование ФАТ. Группа “Прогноз” составила 74,6% от общего числа пациентов регистра. Средний возраст пациентов в группе “Прогноз” составил $71,2 \pm 13,2$ лет. При этом в подгруппе 2 средний возраст больных был достоверно выше, чем в подгруппе 1 с низкой ФАТ ($73,16 \pm 1,29$ и $68,54 \pm 0,71$ лет; $p=0,001$). Количество мужчин в подгруппе-1 составило 201, а в подгруппе-2 – 85 человек. Различия по гендерному составу статистически недостоверны ($p=0,64$).

В обеих подгруппах присутствуют пациенты, относящиеся к категории высокого сердечно-сосудистого риска - значительная их часть уже перенесла кардиальные и цереброваскулярные события, более 40% пациентов ранее подвергнуты различным методам реваскуляризации. Существенных статистических различий по предшествующему анамнезу, госпитальной медикаментозной терапии, лабораторным показателям и стратегии лечения не выявлено.

Определение критических пороговых значений функциональной активности тромбоцитов

Средний показатель степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составил $36,01\% \pm 0,75\%$. Минимальное зарегистрированное значение этого параметра в исследовании составило 2%, а максимальное – 83%.

Для определения верхнего порогового значения с целью прогнозирования сердечно-сосудистых событий использовалась ROC-модель с последующим построением кривых чувствительности и специфичности. В качестве оптимальной величины критического значения, то есть значения, разделяющего прогнозы на благоприятный и неблагоприятный, использовался критерий по равенству чувствительности и специфичности. Критическое пороговое значение ФАТ у пациентов с документированными эпизодами развития первичной конечной точки составило 44,5% при площади под кривой 71,2. Полученный результат характеризуется высокой степенью достоверности ($p=0,000$) (таблица 1).

Таблица 1 - Сводная таблица критических пороговых значений для разных сердечно-сосудистых исходов

Показатель	НС	ИМ	Летальный исход	Первичная конечная точка (НС, ИМ, смерть, тромбоз стента)
Среднее значение ФАТ (%)	48,82±3,34	48,75±6,12	44,5±3,8	46,24±2,53
Среднеквадратичное отклонение	11,1	12,26	17,85	15,40
Min. значение ФАТ (%)	25	36	5	5
Max. значение ФАТ (%)	64	62	72	72
Достоверности различий среднего (дисперсионный анализ)	0,005	0,098	0,008	0,000
Критерий Манна-Уитни	0,03	0,082	0,010	0,00
Критерий Колмогорова-Смирнова	0,003	0,221	0,009	0,000
Площадь под кривой (%)	75,8	75,3	66,3	71,2
Критическое пороговое значение (%)	48	41,5	49,5	44,5

Примечание: НС – нестабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; ФАТ – функциональная активность тромбоцитов.

Критическое пороговое значение по нечувствительности к ДАТТ прошло по границе в 44,5% и совпало с таковым при разделении пациентов на квантили на основании показателя ФАТ (>35%, >40%, >45%, >50%). При уровне ФАТ менее 45% частота развития исходов составила 4,2%, при ФАТ более 45% она оказалась 20,6% ($p<0,000$) (рисунок 3).

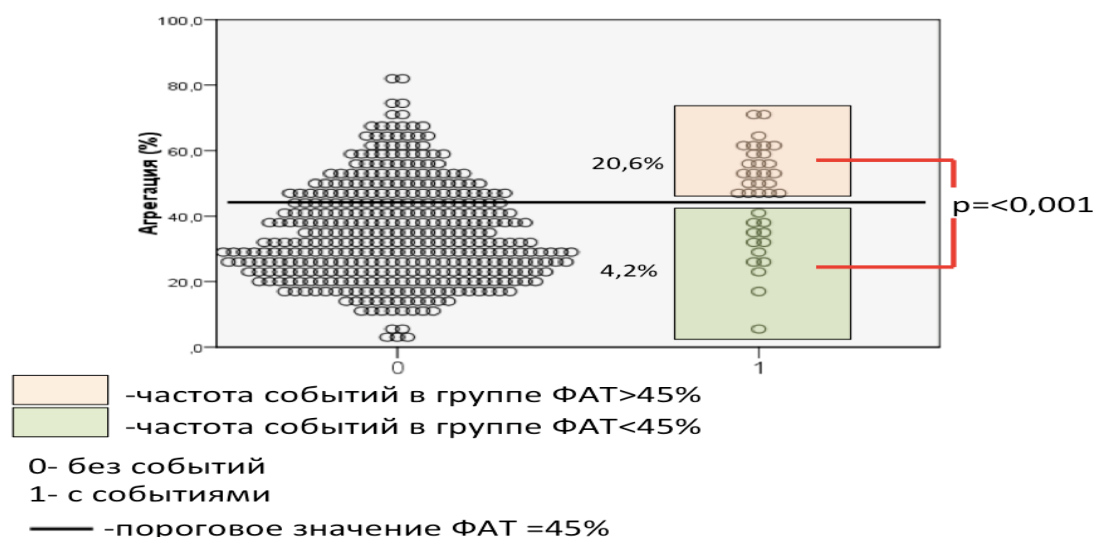


Рисунок 3 - Различия в частоте наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в зависимости от величины показателя агрегации тромбоцитов.

При анализе и расчете нижнего критического порогового значения для пациентов с геморрагическими осложнениями ввиду малого количества событий результат получен недостоверный ($p=0,9$). Пороговое значение составило 35% с площадью под кривой в 45,9%. Риск наступления кровотечения по степени агрегации в данном исследовании предсказать не удалось. Для более корректного представления частоты и рисков наступления геморрагических осложнений все кровотечения были разделены по квартилям в зависимости от уровня ФАТ - <30%, <25%, <20% и <15%. Анализ проводился в сравнении с общей частотой всех кровотечений в популяции пациентов, у которых определялся ФАТ. С суммированием полученных данных построена модель «терапевтического окна» эффективности по уровню ФАТ для пациентов с ОКС, получающих ДАТТ, для чего построен график отношения шансов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений в зависимости от уровня ФАТ (рисунок 4).

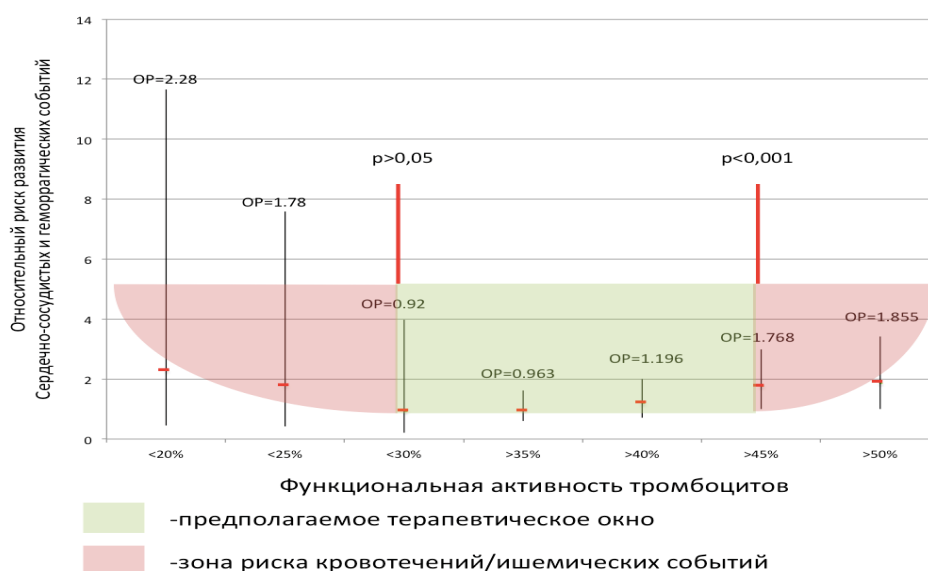


Рисунок 4 - Относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений в зависимости от уровня ФАТ.

Предполагаемая «зона безопасности» для пациентов, получающих ДАТТ, находится в диапазоне от 30% до 45%. Стоит особо отметить, что исследование имело высокие показатели статистической достоверности лишь для расчета верхнего порогового значения ФАТ, что дает нам возможность с уверенностью определять верхний «ишемический порог». Учитывая отсутствие статистической значимости для геморрагических событий в виду их малого количества, мы можем говорить о наличии тенденции к повышению риска, которая начинается с уровня агрегации в 30% и менее.

Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Риск развития всех сердечно-сосудистых событий, входящих в структуру первичной конечной точки эффективности, при ФАТ >45% составил 3,99 (95%ДИ 2,0-7,96; $p=0,000$). Самой значимой компонентой в составе первичной точки оказался летальный исход. Риск смерти составил 2,80 (95%ДИ 1,18-2,80; $p=0,02$). Риск развития всех неблагоприятных исходов, включающих сердечно-сосудистые события и кровотечения, составил 3,52 (95%ДИ 1,85-6,70; $p=0,000$) (рисунок 5).

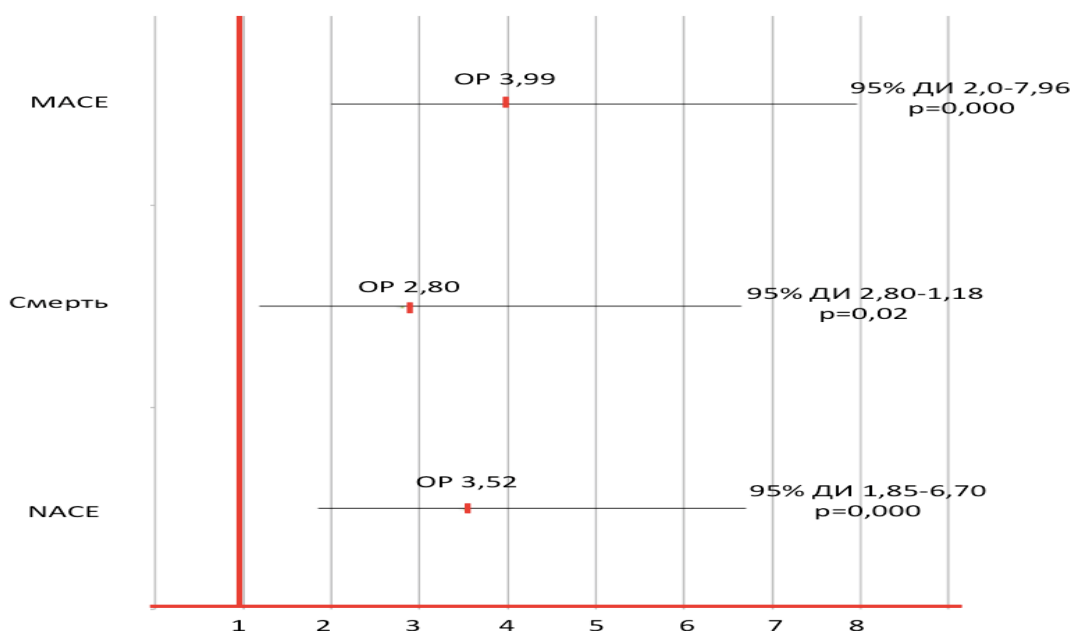


Рисунок 5 - Относительный риск развития неблагоприятных исходов в подгруппе пациентов с высокой остаточной активностью тромбоцитов.

Однофакторный и многофакторный анализ прогноза

Однофакторный анализ связи отдельных параметров с риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по критериям первичной точки эффективности показал, что наличие в анамнезе у пациента фибрилляции предсердий (ФП), ИИ или хронической болезни почек (ХБП) негативно влияют на прогноз. Степень повреждения сердца в результате индексного события или серии событий, выраженная в снижении фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) или наличие ИМ 2 типа также независимо ассоциированы с прогнозом. Прогноз ухудшается и с повышением возраста пациента и уровня ФАТ.

При многофакторном анализе в логистическую модель прогноза неблагоприятных событий у пациентов, у которых измерялась агрегация тромбоцитов, вошли три параметра: ХБП, тип ИМ и уровень ФАТ>45%. Путём выбора лучшей комбинации независимых переменных с наивысшим предсказательным потенциалом отношения шансов для трех параметров составили: АДФ-агрегация тромбоцитов выше 45% – ОШ 4.418 ($p=0,000$), наличие хронической почечной недостаточности – ОШ 6.538 ($p=0,001$) и тип ИМ – ОШ 1.925 ($p=0,000$). Построено логистическое регрессионное уравнение для предсказания развития у пациентов неблагоприятных событий, которое позволило разработать простую для использования шкалу оценки рисков. Согласно уравнению логистической регрессии при сумме баллов у пациента

более 11 устанавливается высокий уровень риска развития неблагоприятных событий ($p > 0.50$) (таблица 2).

Таблица 2 - Корреляция количества баллов с риском развития сердечно-сосудистых исходов

Параметр	0	2	5	6	7	8	11	13
Достоверность различий	0,02	0,07	0,12	0,14	0,20	0,24	0,49	0,64
Риск	низкий	промежуточный						высокий

Установлено, что пациенты с ИМ 2 типа имеют достоверно более тяжелый прогноз. При этом, если у пациента с ИМ 2 типа имеется ХБП, для более точной стратификации риска целесообразно определение ФАТ.

Результаты подисследования «Индивидуализация»

Клиническая характеристика включенных в подисследование пациентов

При анализе параметров больных обращают на себя внимание статистические значимые различия по возрастному составу – в первую и вторую группы попали пациенты с достоверно более высокими возрастными показателями, чем в группах 3 и 4. Кроме этого, имелись статистически значимые различия по ранее выполненным процедурам эндоваскулярной реваскуляризации миокарда: в группах 2 и 4 пациентам ранее было выполнено достоверно большее число ЧКВ по сравнению с больными из групп 1 и 3. По встречаемости СД 2 типа и ХБП также отмечаются достоверные различия с разнонаправленными значениями: в группе 4 было достоверно меньше больных СД 2 типа по сравнению с группами 1, 2 и 3; в группе 2 оказалось наибольшее количество больных ХБП.

Обращают на себя внимание и достоверные различия по количеству больных, в отношении которых была избрана стратегия консервативной медикаментозной терапии: в группах 3 и 4 инвазивное лечение использовалось достоверно чаще, чем в группах 1 и 2.

В связи с выявленными межгрупповыми различиями для оценки достоверности полученных результатов проведен субанализ с проверкой статистических гипотез в подгруппах пациентов, у которых по отдельным анамнестическим параметрам имелись

достоверные различия, а также у пациентов с различной стратегией лечения, с наличием/отсутствием СД2 и ХБП. Анализ подтвердил воспроизводимость основных результатов, полученных на всей популяции.

Сравнительная оценка медикаментозной терапии у пациентов данного подисследования свидетельствует о том, что полученные путем случайной выборки группы пациентов сопоставимы по антитромботической, антиангинальной, гиполипидемической и гипотензивной терапии. По основным лабораторным показателям госпитального этапа группы больных также близки.

Оценка сердечно-сосудистых исходов при индивидуализации терапии

Всего в исследовании зарегистрировано 75 конечных точек, относящихся к категории сердечно-сосудистых событий. Основным событием в структуре МАСЕ стала смерть от сердечно-сосудистых причин (58 случаев). Следующими важными событиями в структуре неблагоприятных исходов являются повторные эпизоды НС и определенного и предполагаемого тромбоза стента (13 и 6 случаев соответственно).

В группе 1 (стандартного ведения) отмечается наивысший показатель наступления событий МАСЕ и смерти (26,3 и 25% соответственно). Высокие значения летальности объясняются особенностями дизайна исследования, который допускал включение пациентов высокого риска, с развитием ИМ 2 типа на фоне онкологических заболеваний, с тяжелой анемией и сепсисом.

В результате проведенного исследования выявлено, что реже всего события МАСЕ отмечены среди пациентов группы 4, чувствительных к ДАТТ – АСК+клопидогрел (5,1%) и пациентов с высокой остаточной активностью тромбоцитов на фоне приема клопидогрела из группы 3, в отношении которых была применена процедура индивидуализации с эскалацией лечения до тикагрелора (5,1%). Достоверных различий в частоте развития событий между группами 3 и 4 не получено ($p=0,21$). Переключение пациентов с выявленной на фоне приема клопидогрела ВОРТ на более активный ингибитор пуриновых рецепторов тикагрелор обеспечивает уровень частоты МАСЕ, аналогичный его величине в группе пациентов, чувствительных к ДАТТ.

Наивысший уровень показателей МАСЕ зарегистрирован в группе высокого риска стандартного ведения пациентов с использованием АСК+клопидогрел без измерения ФАТ (группа 1- 26,2%) и группе стандартного ведения с измерением ФАТ, но без индивидуализации терапии (группа 2 - 18,2%). Статистически значимых

различий в частоте наступления событий между группами 1 и 2 не зарегистрировано ($p=0,14$).

Среди больных, чувствительных к ДАТТ (группа 4) и пациентов с ВОРТ на фоне приема клопидогрела, переключенных на терапию тикагрелором (группа 3, индивидуализация), отмечено достоверно меньше число событий МАСЕ по сравнению с пациентами стандартного ведения (группа 2, оценку ФАТ проводили, но данные не учитывали при дальнейшем назначении терапии). Такая же картина получена при сравнении пациентов групп 3 и 4 с пациентами группы 1 (без измерения ФАТ), среди которых количество событий МАСЕ было наиболее высоким ($p_{1-3}=0,0001$, $p_{1-4}=0,0000$, $p_{2-3}=0,0004$, $p_{2-4}=0,0005$) (рисунок 6).

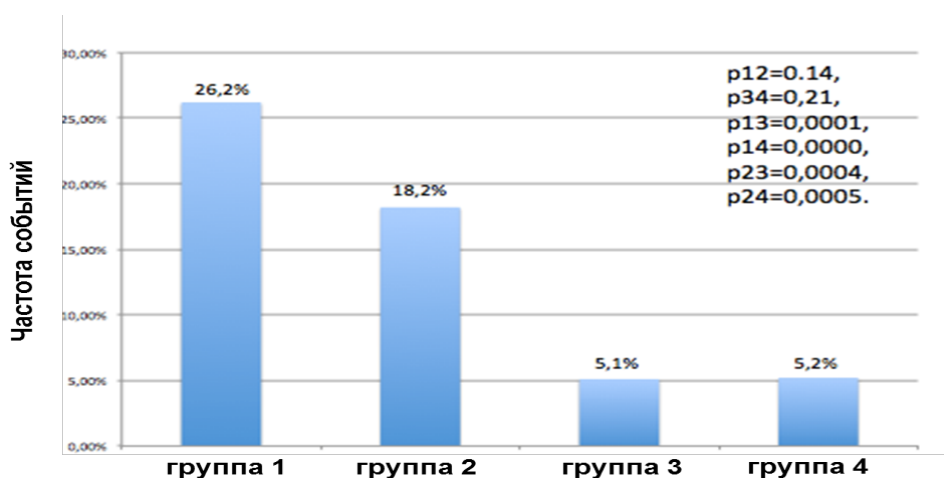


Рисунок 6 - Частота развития МАСЕ в подисследовании индивидуализации у больных разных групп.

Индивидуализация ДАТТ на основе оценки ФАТ обеспечивает значимое снижение риска развития сердечно-сосудистых событий по сравнению со стандартной моделью ведения пациентов. ОШ развития МАСЕ в группе больных с ВОРТ с эскалацией лечения (группа 3; ОШ 0,32, 95% ДИ 0,13-0,9) сравнимо с риском развития МАСЕ в группе чувствительных к ДАТ больных (группа 4; ОШ 0,24, 95%ДИ 0,13-0,45), и достоверно ниже, чем в группах стандартного ведения 1 и 2 (ОШ 3,76 95%ДИ 2,28-6,21 и ОШ 0,95, 95%ДИ 0,56-1,61 соответственно) (рисунок 7).

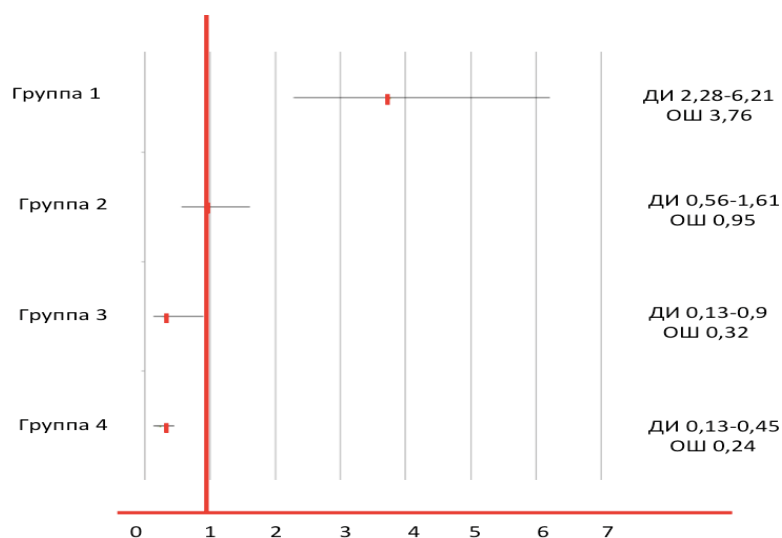


Рисунок 7 - Отношение шансов развития MACE в подисследовании индивидуализации.

Анализ кумулятивной частоты развития MACE по Каплану-Майеру свидетельствует о достоверном снижении событий в группе больных, в отношении которых использовалась процедура индивидуализации антитромбоцитарной терапии (группа 3) по сравнению с больными из групп стандартного лечения (группы 1 и 2). Кумулятивные частоты событий в группе 3 (индивидуализации) сравнимы с группой пациентов группы 4, чувствительных к ДАТТ (рисунок 8).

Каплан-Майер первичная точка

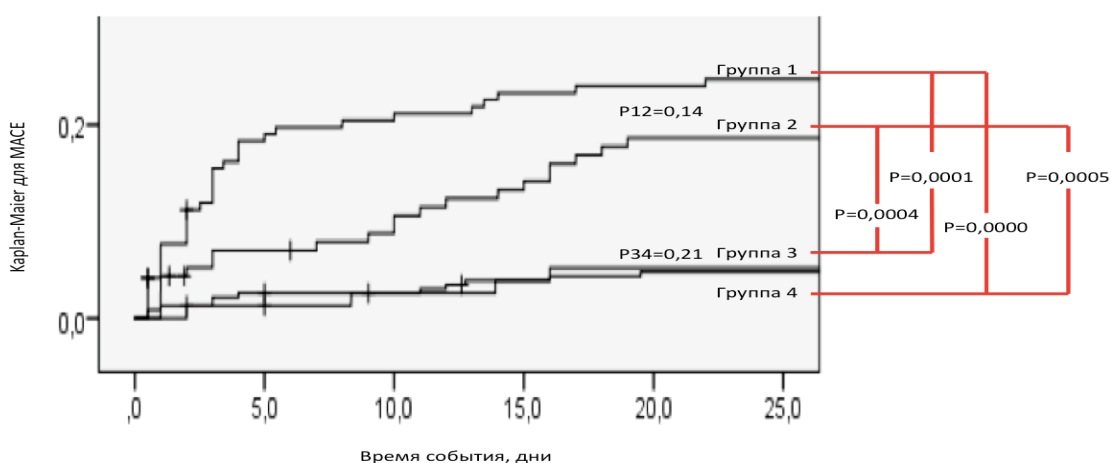


Рисунок 8 - Кумулятивная кривая Kaplan-Maier развития MACE в подисследовании индивидуализации.

Исследуемые группы 1 и 2 объединяют всех пациентов с ОКС различной этиологии и риска на госпитальном этапе с применением стандартного подхода в отношении ДАТТ. Суммарные данные групп 3 и 4 представляют итоги использования

стратегии индивидуализации, когда у пациентов, чувствительных к ДАТТ, продолжают использовать АСК+клопидогрел, а пациентов с ВОРТ переключают на более мощный тикагрелор.

Анализ частоты наступления событий MACE при суммировании результатов в группах 1+2 и группах 3+4 представлен на рисунке 9.

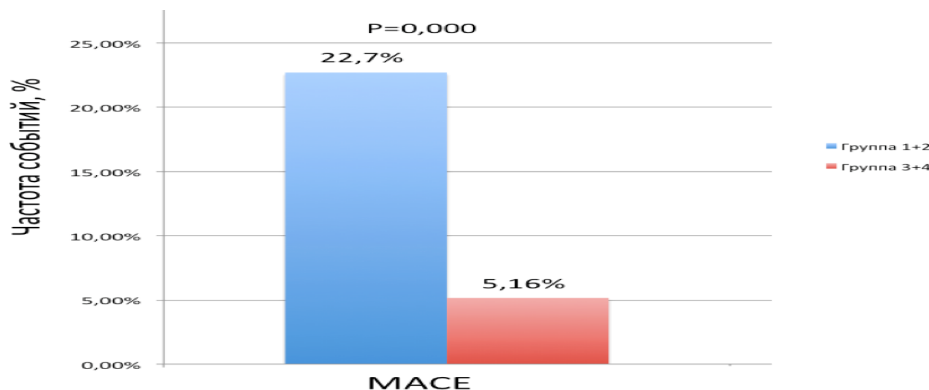


Рисунок 9 - Частота развития сердечно-сосудистых событий в подисследовании индивидуализации в группах больных 1+2 и 3+4.

Показатель NACE представляет собой совокупную конечную точку, включающую все события, соответствующие критериям MACE, а также все случившиеся клинически значимые кровотечения. Он отражает совокупный вклад / эффективность изучаемого подхода к лечению.

Данные таблицы 3 и кумулятивная кривая Каплана-Мейера (рисунок 10) демонстрируют, что частота развития NACE статистически значимо выше в группах пациентов 1 и 2 (стандартное ведение) по сравнению с пациентами, чувствительными к ДАТТ (группа 4) и с индивидуализацией (группа 3) ($p_{1-3}=0,000$ и $p_{2-4}=0,000$). При этом, как и в случае с анализом MACE, достоверных различий в частоте NACE между группами 1+2 и 3+4 получено не было ($p>0,05$).

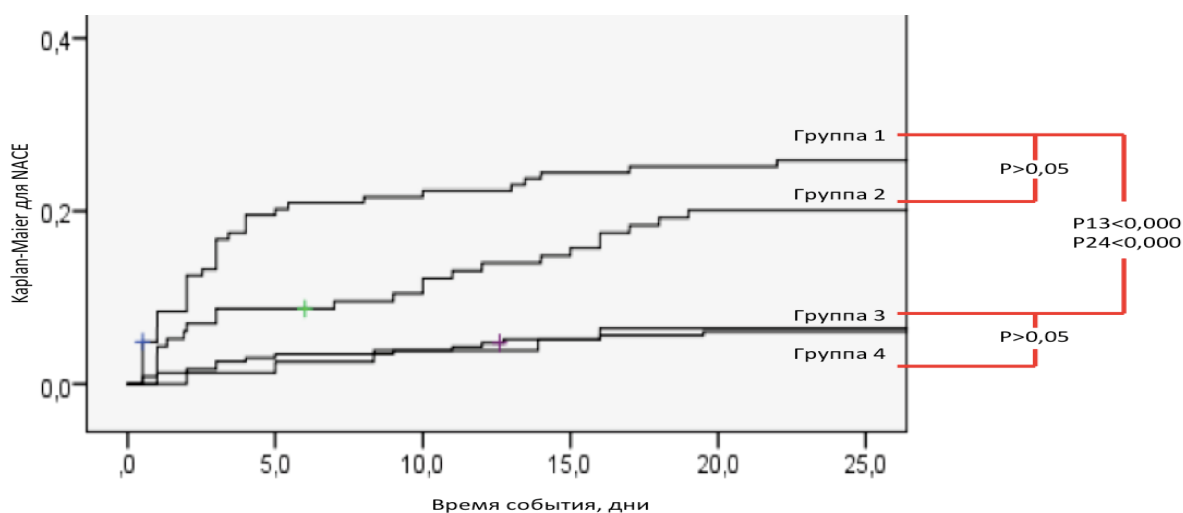


Рисунок 10 - Кумулятивная кривая Каплана-Мейера развития NACE в подисследовании индивидуализации среди больных из разных групп.

Взаимосвязь высокой агрегационной активности тромбоцитов с морфологической характеристикой клеток крови

Для исследования морфологии тромбоцитов и их взаимодействия с другими клетками крови у больных ОКС, получавших разную антитромбоцитарную терапию ингибиторами P2Y₁₂ рецепторов, использовалась случайная выборка больных из разных подгрупп, чувствительных и нечувствительных к клопидогрелу (ФАТ <45% и ФАТ ≥45%), а также из больных, первоначально получавших тикагрелор. Сравнение проводили между показателями у больных из разных подгрупп и показателями у здоровых добровольцев.

Анализ показал высокую вероятность достоверности различий в содержании дисковидных, сферических форм и протромбоцитов в крови больных ОКС, находящихся на ДАТТ с клопидогрелом, чувствительных к нему и не чувствительных. У больных, чувствительных к клопидогрелу и попавших в подгруппу 1 на основании оценки ФАТ <45%, остаточная активация тромбоцитов незначительна. В подгруппе 1 наблюдается преобладание тромбоцитов дисковидной формы (73,6±11,6% по сравнению с 38,0±7,5% в подгруппе 2) и значительно меньшее присутствие активированных сферических клеток (23,0±12,1% по сравнению с 55,3±14,4% в подгруппе 2). В крови больных, чувствительных к клопидогрелу, больших тромбоцитов, относящихся к суперактивной субпопуляции и представляющих собой повышенную угрозу в отношении тромбообразования, с вероятной достоверностью меньше. При этом у 5 из 13 чувствительных к клопидогрелу больных они не обнаружены вовсе, что соответствует картине, характерной для здоровых

добровольцев. Существенных различий по числу протромбоцитов не выявлено, что свидетельствует о сохранении пути тромбоцитопозеза независимо от ответа организма на клопидогрел (рисунок 11).

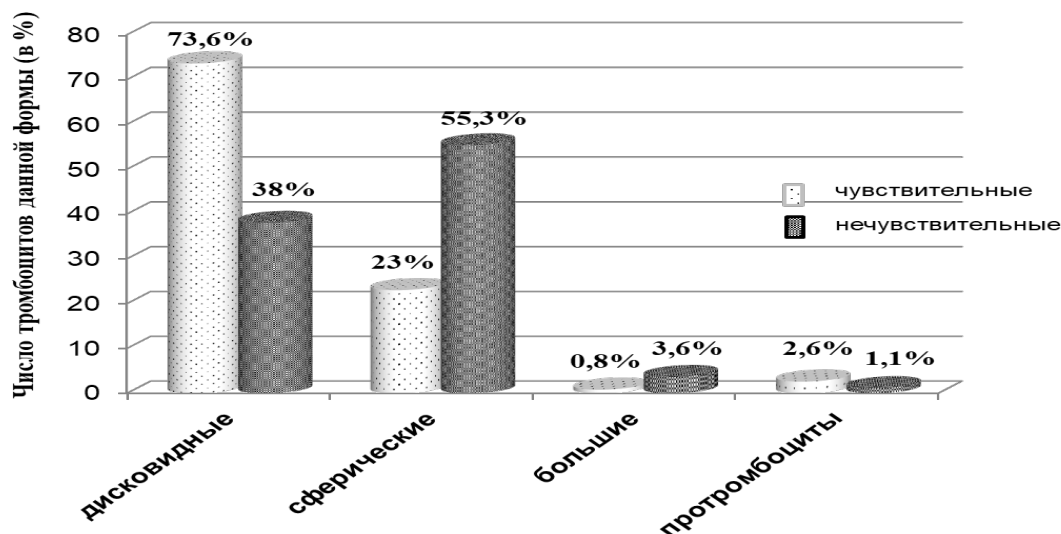


Рисунок 11 - Соотношение тромбоцитов разных по форме субпопуляций у чувствительных и нечувствительных к клопидогрелу больных ОКС.

Выявленное соотношение тромбоцитов разной формы свидетельствует о тесной связи между морфофункциональной характеристикой клеток и ФАТ. Снижение содержания сферических форм может быть основой механизма нормализации агрегационного ответа.

Исследуя агрегационную активность тромбоцитов в связи с морфологической характеристикой клеток крови, отмечено присутствие в образцах крови циркулирующих микроагрегатов тромбоцитов (состоящих из 3-10 клеток), лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЭТА). Присутствие в крови ЛТА является не только одним из показателей воспалительного процесса, но и фактором повышения риска тромботических событий (Michlson A. 2001; Totani L. 2010), вследствие чего их выявление дает дополнительную возможность оценки характера тромботических процессов у больных. Взаимодействие эритроцитов с тромбоцитами может приводить не только к дополнительной активации гемостаза, но и способствовать большей инкорпорации в структуру образующегося тромба красных кровяных клеток. Таким образом, обнаружение ЛТА и ЭТА в крови может быть дополнительным маркером неэффективности антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС.

Исследование морфологической картины крови больных разных подгрупп показало, что клопидогрел может подавлять образование микроагрегатов тромбоцитов,

ЛТА и ЭТА. Этот эффект наблюдался у больных ОКС из подгруппы больных, чувствительных к препарату. В противоположность этому, у нечувствительных больных из подгруппы 2 их количество в крови сохранялось высоким (рисунок 12).

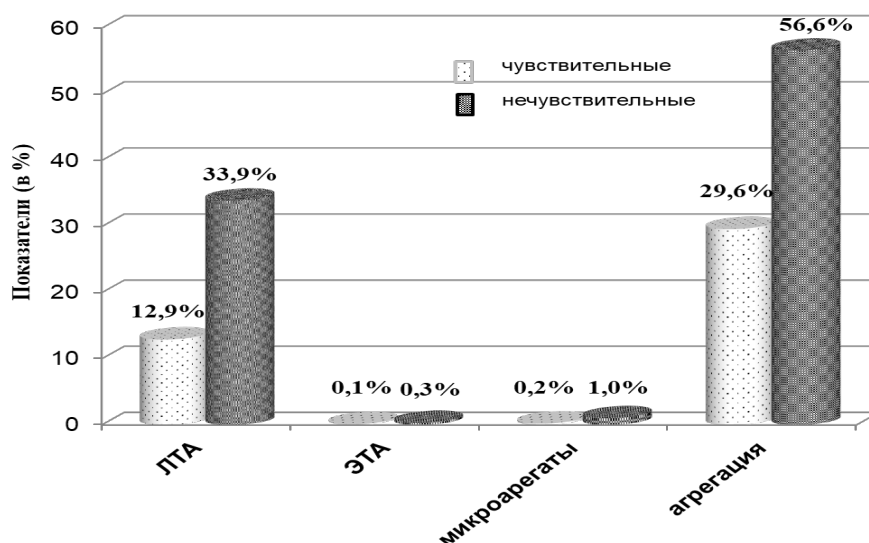
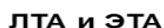


Рисунок 12 - Соотношение разных типов взаимодействия тромбоцитов с клетками крови у больных ОКС, чувствительных и нечувствительных к клопидогрелу.

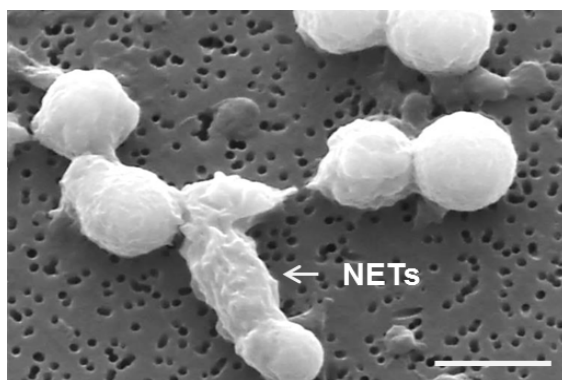
Примечание: ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; ЭТА – эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

Полученные данные иллюстрируются на примере типичной картины крови больных ОКС, чувствительных или нечувствительных к клопидогрелу, полученной с помощью сканирующей электронной микроскопии (рисунок 13).

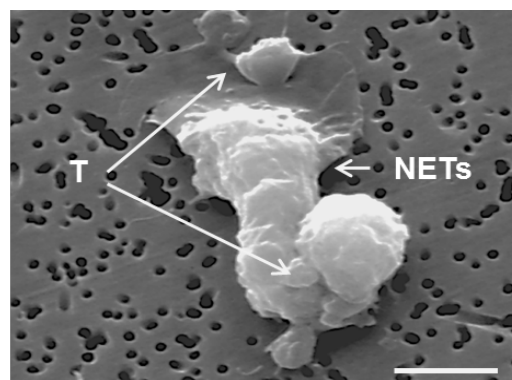


Примечание: А – здоровые добровольцы; Б – больные ОКС; В – лейкоциты и эритроциты, и их взаимодействие с тромбоцитами; Л – лейкоциты; Э – эритроциты; Д – дисковидная форма; С – сферическая форма; БТ – большие тромбоциты; проТ – протромбоциты; МА – микроагрегаты; ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; ЭТА – эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты. 1 бар соответствует 10 мкМ.

У 6 из 13 нечувствительных к клопидогрелу больных, относящихся к подгруппе 2, в крови были выявлены нейтрофилы с расплавленной мембраной, выбросившие внеклеточную нейтрофильную сеть (NETS). Появление такого рода апоптотических нейтрофилов способствует гиперактивации системы коагуляции и тромбоцитов. При их появлении в крови больных ОКС к поверхности внеклеточного матрикса присоединяются тромбоциты, что способствует их быстрой активации, выбросу активных субстанций из гранул и усилению тромботического процесса (рисунок 14). Необходимо отметить, что этот феномен обнаружен у больных ОКСспСТ только из группы нечувствительных к клопидогрелу больных и не выявлен в крови чувствительных к данному препарату больных или принимавших тикагрелор.



Больной С.



Больной Б.

Рисунок 14 - Нейтрофилы в процессе нетоза с внеклеточной нейтрофильной сетью (NETs). Кровь нечувствительных к клопидогрелу больных ОКСспST. *Примечание: T – тромбоцит; NETs – внеклеточная нейтрофильная сеть. 1 бар соответствует 10 мкМ.*

С присутствием в крови NETs может быть связана повышенная агрегационная активность тромбоцитов, которая характерна для нечувствительных к клопидогрелу больных и является дополнительным фактором активации кровяных пластинок. А их отсутствие может быть еще одним маркером эффективности антитромбоцитарной терапии.

Выявленная высокая ФАТ и соответствующая ей морфологическая картина перераспределения тромбоцитов в сторону присутствия активированных форм в крови больных показали необходимость проверки состояния этих клеток после эскалации терапии с клопидогрела на тикагрелор.

У случайно выбранных 8 больных из подгруппы 2 исследование морфологии показало сходные результаты картины у нечувствительных к клопидогрелу больных с представленными ранее. После эскалации с переходом на тикагрелор наблюдается снижение числа активированных сферических тромбоцитов в пользу увеличения дисковидных (покоящихся) форм (рисунок 15).

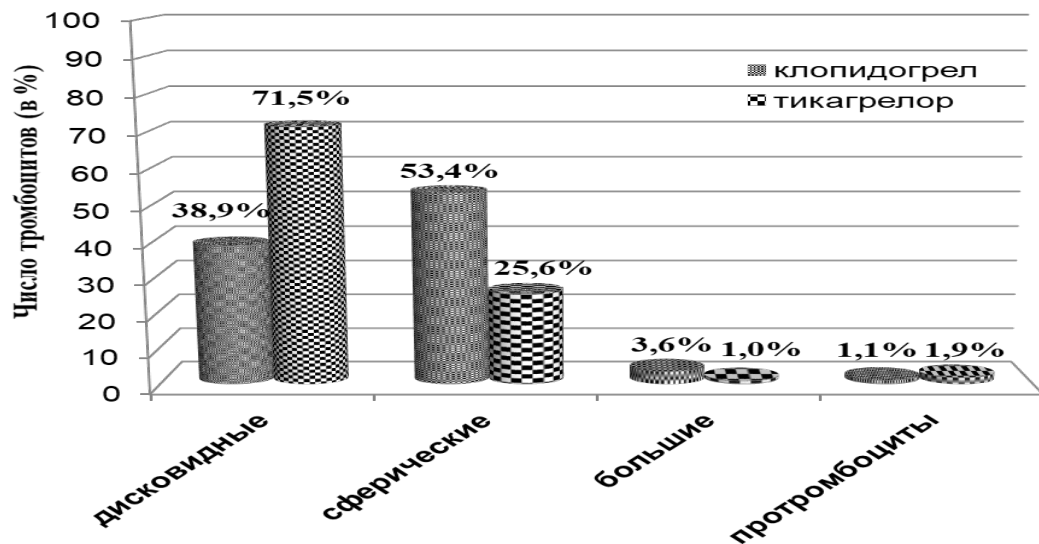


Рисунок 15 - Распределение разных по форме субпопуляций тромбоцитов у нечувствительных к клопидогрелу больных и после эскалации на тикагрелор.

Вслед за существенным снижением ФАТ после перевода нечувствительных к клопидогрелу больных на тикагрелор происходит снижение числа микроагрегатов и ЛТА, что может быть связано с более сильным подавлением активации тромбоцитов и предотвращением их взаимодействия друг с другом и с лейкоцитами (рисунок 16).

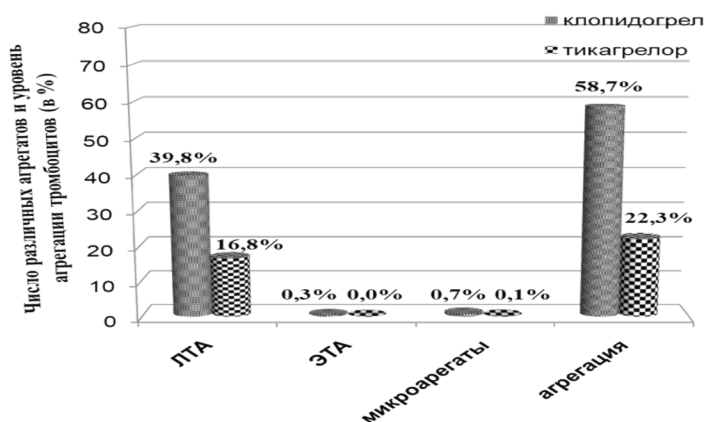
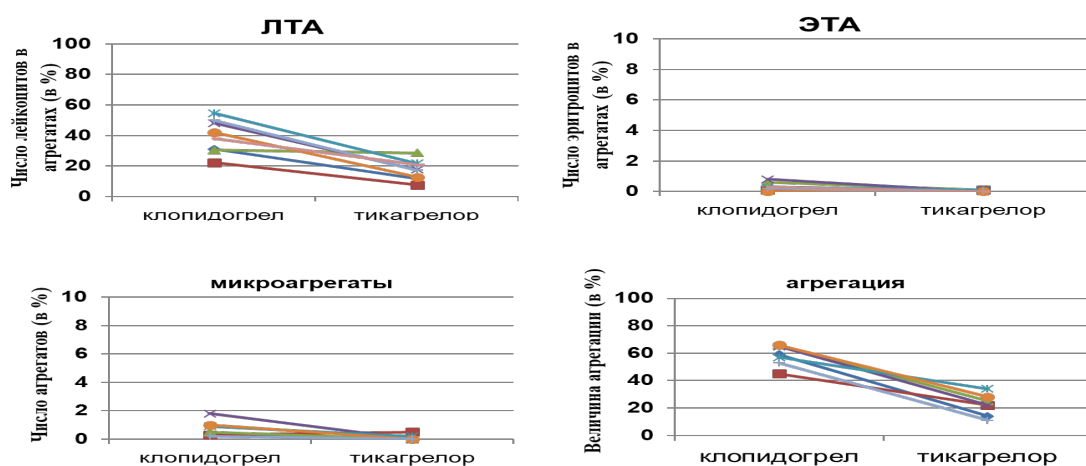


Рисунок 16 - Суммарное соотношение разных типов взаимодействия тромбоцитов с клетками крови у нечувствительных к клопидогрелу больных ОКС и после их эскалации на тикагрелор.

Конкретные данные по каждому больному приведены на рисунке 17 и проиллюстрированы на примере двух больных на рисунке 18.



Рисуннок 17 - Изменение содержания ЭТА, ЛТА и микроагрегатов тромбоцитов в крови больного С., нечувствительного к клопидогрелу, и после замены на тикагрелор.

Примечание: ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, ЭТА – эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

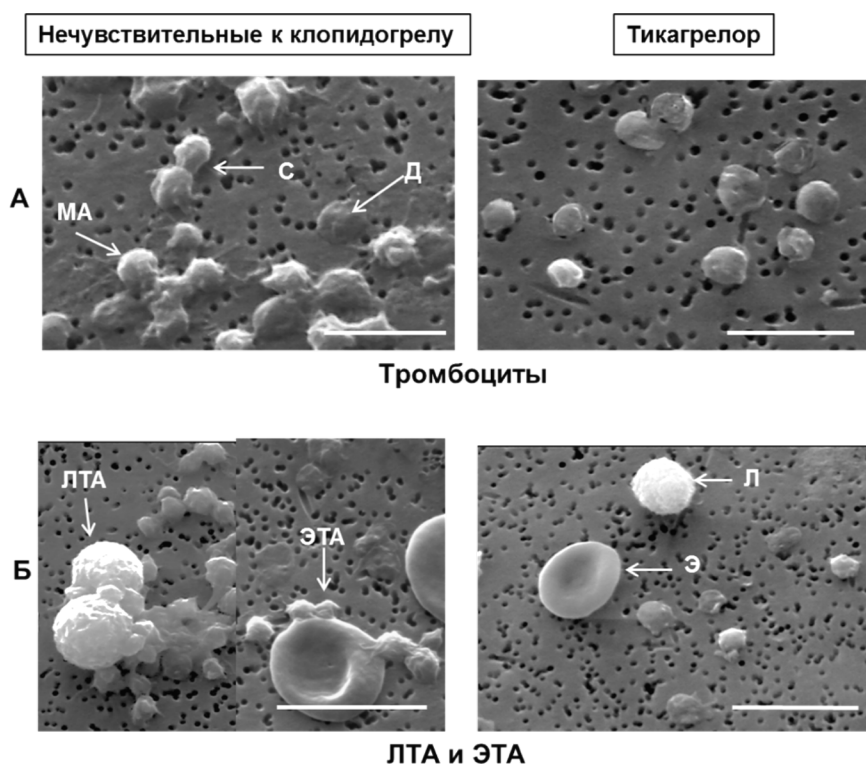


Рисунок 18 - Морфологическая картина клеток крови больного С., нечувствительного к клопидогрелу, до и после переключения на тикагрелор.

Примечание: А – изменение формы тромбоцитов до и после эскалации, Б – присутствие гетероклеточных агрегатов (ЛТА и ЭТА) в крови. С – сферические; Д – дисковидные; МА – микроагрегаты; Л – лейкоциты; Э – эритроциты; ЛТА – лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты; ЭТА – эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты. 1 бар соответствует 10 мкМ.

В нашем исследовании мы применили концепцию эскалации терапии, которая продемонстрировала статистически значимое снижение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смерти в сравнении со стандартным подходом к ведению больных. На рисунке 19 приведено сравнение процедур эскалации (концепция нашего исследования) и деэскалации (по версии TROPUCAL ACS). Время приема клопидогрела, к которому часть пациентов по результатам тестирования ФАТ окажется резистентным, ограничено 3-5 днями (при том, что в TROPICAL-ACS время приема клопидогрела растянуто до 7 дней). Кроме этого, в нашей концепции эскалации имеет место лишь однократное переключение пациента с одного препарата на другой (в случае резистентности к клопидогрелу), в то время как в дизайне деэскалации допускается двойное переключение при резистентности к клопидогрелу. Наконец, процедура персонификации в нашем исследовании ограничена коротким периодом госпитализации, а деэскалация предусматривает вовлечение амбулаторного этапа оказания медицинской помощи для индивидуализации лечения.

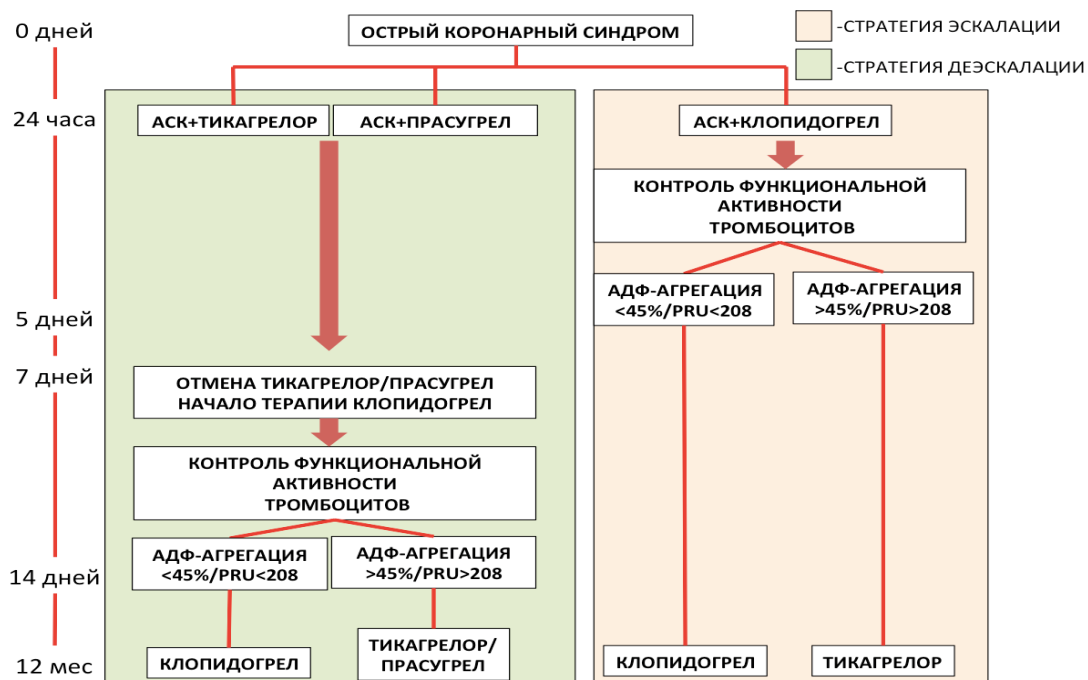


Рисунок 19 - Сравнение алгоритма эскалации (наше исследование) и деэскалации (по дизайну TROPICAL ACS).

Существенным преимуществами нашего исследования, отличающим его от многих других выполненных ранее, являются два важных обстоятельства: включение в исследование пациентов консервативной стратегии лечения и пациентов особой группы риска с ИМ 2 типа и вторичной НС на фоне сопутствующей патологии (сепсис,

анемия, онкологические заболевания). Большинство исследований, опубликованных ранее, изучали изолированные группы пациентов инвазивной стратегии лечения с атеротромботическим генезом ОКС. При этом больные консервативной стратегии лечения и вторичным ОКС также имеют показания к ДАТТ и риск развития ВОРТ на фоне их приема. Более того, эти категории больных имеют более высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и могут получать большую пользу от персонификации антитромбоцитарной терапии. Эти обстоятельства подкрепляют результаты нашего исследования, в котором наблюдалась высокая частота развития ишемических событий в аналогичной группе больных.

Поскольку в условиях эскалации терапии неизбежно остается короткий промежуток времени, когда пациенты продолжают получать клопидогрел, при этом некоторая их часть относится к группе ВОРТ и, следовательно, потенциально находится в группе риска ишемических событий во время приема препарата, в этой области необходимы дальнейшие уточняющие исследования. Решением проблемы может стать внедрение технологии фармакогенетической деэскалации. Персонификация антитромбоцитарной терапии при использовании фармакогенетических подходов активно изучалась, имела переменные успехи, но рассматривалась исключительно с позиции эскалации лечения. В случае эффективности генетического тестирования при деэскалации такой подход позволит избежать двойного переключения антиагрегантных препаратов и частично избежать риска приема клопидогрела у потенциально резистентных пациентов. Такие исследования в настоящее время планируются или уже проводятся (Sibbing D., 2019).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым коронарным синдромом критическим пороговым значением для высокой остаточной реактивности тромбоцитов является значение АДФ индуцированной агрегации (20 мкмоль) на уровне 44,5%.
2. Низкая остаточная реактивность тромбоцитов со значением АДФ индуцированной агрегации (20 мкмоль) менее 30% на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии связана с тенденцией к повышению риска геморрагических событий.
3. Установлена прямая положительная связь между уровнем функциональной активности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии и частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При уровне функциональной активности тромбоцитов менее 45% частота развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов составила 4,2%. При функциональной активности тромбоцитов более 45% она оказалась 20,6% ($p<0,000$).

4. Риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, входящих в структуру первичной конечной точки эффективности, связан с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне двойной антитромбоцитарной терапии и составил 3,99 (95% ДИ 2,0-7,96; $p=0,000$).
5. Независимыми предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в дополнение к высокой остаточной реактивности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии по данным многофакторного логистического анализа являются наличие хронической болезни почек и инфаркта миокарда 2 типа с площадью под ROC-кривой ($AUC=0,77$ (95% ДИ 0,69-0,84; $p=0,000$)).
6. Эскалация антитромбоцитарной терапии (перевод с клопидогрела на тикагрелор) приводит к значимому снижению риска развития сердечно-сосудистых событий в сравнении со стандартной моделью ведения пациентов. Отношение шансов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе больных с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов и последующей эскалацией терапии (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,13-0,9) сравнимо с риском в группе чувствительных к двойной антитромбоцитарной терапии больных (ОШ 0,24, 95% ДИ 0,13-0,45).
7. У больных острым коронарным синдромом, не чувствительных к терапии клопидогрелом, морфологические изменения тромбоцитов (активация тромбоцитов, изменение формы, наличие больших супер активных тромбоцитов, повышение числа микроагрегатов) тесно связаны с их высокой остаточной реактивностью. У больных, чувствительных к клопидогрелу или принимающих тикагрелор, морфологическая картина клеток крови соответствует таковой у здоровых лиц.
8. Использование разработанного алгоритма индивидуализации антитромбоцитарной терапии, который подразумевает определение функциональной активности тромбоцитов в первые 5 суток на фоне приема клопидогрела с последующим переводом пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов (АДФ индуцированная агрегация 20 мкмоль АДФ>45%) на тикагрелор, ассоциировано со значимым снижением сердечно-

сосудистых событий по сравнению со стандартной моделью ведения больных (22,7% и 5,16% соответственно; $p=0,000$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с острым инфарктом миокарда в период 24 часа – 5 суток от начала приема двойной антитромбоцитарной терапии необходимо проводить исследование функциональной активности тромбоцитов с целью выявления пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов.
2. Пациенты с хронической болезнью почек и инфарктом миокарда 2 типа находятся в зоне дополнительного риска. Для этой категории больных исследование функциональной активности тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии наиболее предпочтительно.
3. Пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии следует переключать на прием антитромбоцитарного препарата с более выраженной антитромбоцитарной активностью (например, с клопидогрела на тикагрелор).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Учитывая полученные на основании многофакторного логистического анализа данные о наличии факторов неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода у пациентов с ВОРТ, представляется важным дальнейшее изучение маркеров риска в больших по объему исследованиях.
2. Необходимо прямое сопоставление двух подходов по индивидуализации антитромбоцитарной терапии (эскалации и деэскалации) в рамках рандомизированных клинических исследований.
3. Необходимо продолжить изучение проблемы коррекции антитромбоцитарной терапии на основании доступных для рутинного измерения биомаркеров. В контексте проведенного исследования существует потребность минимизировать время приема потенциально неэффективной у пациентов с ВОРТ терапии. Для этого стоит изучить возможность деэскалации антитромбоцитарной терапии на основании превентивного (до переключения) фармакогенетического тестирования.
4. В нашем исследовании показано, что у больных острым коронарным синдромом, не чувствительных к терапии клопидогрелом, морфологические изменения тромбоцитов тесно связаны с их высокой остаточной реактивностью. При этом у

половины пациентов в крови были выявлены нейтрофилы с расплавленной мембраной, выбросившие внеклеточную нейтрофильную сеть (NETS). Появление такого рода апоптотических нейтрофилов способствует гиперактивации системы коагуляции и тромбоцитов и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСК	ацетилсалициловая кислота
АДФ	аденозиндифосфат
АКШ	аортокоронарное шунтирование
ВОРТ	высокая остаточная реактивность тромбоцитов
ДАТТ	двойная антитромбоцитарная терапия
ДИ	Доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИИ	ишемический инсульт
ИМ	инфаркт миокарда
КАГ	коронароангиография
ЛТА	лейкоцитарно-тромбоцитарные агрегаты
НОРТ	низкая остаточная реактивность тромбоцитов
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОКСспST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОШ	отношение шансов
СД	сахарный диабет
ФАТ	функциональная активность тромбоцитов
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭХОКГ	эхокардиография
ЭТА	эритроцитарно-тромбоцитарные агрегаты
MACE	большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, НС, тромбоз стента (major adverse cardiac events)

NACE

совокупная конечная точка, включающая все события
 MACE + все кровотечения (net adverse clinical event)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бурячковская Л. И., Ломакин Н.В., Сумароков А. Б., Широков Е.А. Эффективность и безопасность антитромботической терапии. Шкалы и алгоритмы. Клинические рекомендации для врачей // М., Издательство МАИ, 2019. 173 стр.
2. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие // **Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016. Т. 15. № 5 (91). С. 379-388**
3. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Доценко Ю.В. Значение особенностей действия антиагрегантов для выбора терапии сосудистого больного // **Тромбоз, гемостаз и реология. 2017. № 4 (72). С. 6-13**
4. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии» // Практическое пособие. 2016 // М., ООО «Студия Колор Бокс», 103 стр.
5. Бурячковская Л.И., Ломакин Н.В., Сумароков А.Б., Широков Е.А. Алгоритмы и шкалы риска тромбоза и кровотечения в кардиологии и неврологии» // Практическое пособие. 2017 // М., ООО «Студия Колор Бокс», 103 стр.
6. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты // **Тромбоз, гемостаз и реология. 2016, №3 (прил.1): 255**
7. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Габбасов З.А., Герасимов А.Н. Взаимосвязь функциональной активности тромбоцитов с прогнозом неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных острым коронарным синдромом. Результаты регистрового исследования // **Кардиология. 2019. Т. 59. № 10. С. 5-13**
8. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Габбасов З.А., Герасимов А.Н. "Терапевтическое окно" лабораторной эффективности антитромбоцитарной терапии результаты субанализа регистра острого коронарного синдрома реальной клинической практики (кардио-ЦКБ) // **Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28. № 3. С. 14-20**
9. Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б., Герасимов А.Н., Габбасов З.А. Регистровое исследование острого коронарного синдрома у

- мультиморбидных пациентов: 30-дневный прогноз // **Кардиология**. 2019. Т. 59. № 11. С. 14-20
10. **Ломакин Н.В.**, Русанова А.В., Бурячковская Л.И., Вершинина М.Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты // **Сердце: журнал для практикующих врачей**. 2014. Т. 13. № 4 (78). С. 206-215
 11. **Ломакин Н.В.**, Сумароков А.Б., Доценко Ю.В., Учитель И.А., Бурячковская Л.И. Индивидуальный подход к применению антитромбоцитарной терапии. на что опереться в решении? // **Атеротромбоз**. 2017. № 2. С. 70-78
 12. **Ломакин Н.В.**, Сумарокова А.Б., Бурячковская Л.И., Сидоренко Б.А. Индивидуализация антитромбоцитарной терапии в эпоху клинических стандартов // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. 2015. № 3. С. 151-158
 13. Рудакова А.В., **Ломакин Н.В.** Оценка эффективности затрат на анализ реактивности тромбоцитов с помощью методики VERIFYNOW P2Y12 у пациентов после острого коронарного синдрома // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. 2015. Т. 11. № 4. С. 359-364
 14. Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., **Ломакин Н.В.**, Доценко Ю.В., Учитель И.А., Тимофеева Л.А. Продолжительность двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных ишемической болезнью сердца после имплантации эндоваскулярного стента// **Кардиология**. 2018. Т. 58. № 1. С. 41-52
 15. Buryachkovskaya L., Uchitel I., Sumarokov A., Lomakin N. Detection of high platelet reactivity induced by release reaction by light transmission aggregatometry and the ways to prevent it // *J Thromb Haemost*. 2013; 11(supl 2):1136 PO 310
 16. Li J., Kim M.H., Guo L., Song K., Cho Y.R., Park K., Park T.H., Kim Y.D., Kim S.J., Shin E.S., Ann S.H., **Lomakin N.**, Serebruany V. Impact of cyp2c19 polymorphism on antiplatelet potency of prasugrel 5 and 10 mg daily maintenance // **Cardiology**. 2018. Т. 140. № 3. С. 155-162.
 17. **Lomakin N.**, Rudakova A, Buryachkovskaya L, Serebruany V. Cost-effectiveness of Platelet Function-Guided Strategy with Clopidogrel or Ticagrelor. // **European Cardiology Review** 2019 Dec 18;14(3):175-178.
 18. Serebruany V., **Lomakin N.**, Marciniak T. Meta-analyses of incomplete trial datasets: unreliable and potentially misleading // **Heart (British Cardiac Society)**. 2018. Т. 104. № 8. С. 630-631
 19. Serebruany V.L., Hall T.S., Atar D., Agewall S., Hyun Kim M., Geudelin B., **Lomakin N.**, Marciniak T.A. Mortality and adverse events with brand and generic

clopidogrel in the us food and drug administration adverse event reporting system // **European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy**. 2019. T. 5. № 4. C. 210-215

20. Serebruany V.L., Kim M.H., **Lomakin N.** Potential benefits of prasugrel and ticagrelor in diabetics are not substantiated by the food and drug administration adverse event repository // **European Heart Journal. Cardiovascular Pharmacotherapy**. 2018. T. 4. № 3. C. 142-143