

*На правах рукописи*

**Гительзон Даниил Георгиевич**

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ СТЕНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ  
НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

3.1.15 – сердечно – сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Москва – 2021г.

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов».

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент **Файбушевич Александр Георгиевич**

**Официальные оппоненты:**

**Бабунашвили Автандил Михайлович** – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра интервенционной кардиоангиологии, профессор кафедры.

**Созыкин Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра кардиологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно –исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, по адресу: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, дом 65 и на сайте [www.pirogov-center.ru](http://www.pirogov-center.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

Ученый секретарь  
объединенного диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Матвеев Сергей Анатольевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной причиной смертности. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ) применяется у многих больных ИБС с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Первая операция транслюминальной баллонной ангиопластики суженной коронарной артерии была выполнена Gruntzig A. 16 сентября 1977 года [Gruntzig A. et al., 1979; Gruntzig A., 1978; Gruntzig A., 1982], после чего рентгенэндоваскулярная коронарная хирургия стала развиваться бурными темпами. Вторым рождением метода можно считать 1986 год, когда Sigwart U. и Rousseau H. открыли эру эндопротезирования (стентирования) коронарных артерий [Sigwart U. et al., 1987; Rousseau H. et al., 1987]. С накоплением опыта расширились показания к проведению рентгенэндоваскулярного лечения – все чаще коронарные вмешательства стали проводиться при таких формах коронарной патологии, как острый коронарный синдром (ОКС), хронические окклюзии коронарных артерий, поражение ствола левой коронарной артерии, рецидив стенокардии после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), множественные поражения коронарных артерий, сочетание ИБС с сахарным диабетом и других. Однако, как раз в этих сложных подгруппах поражений получил свое наибольшее распространение, замедлив тем самым дальнейшее развитие эндоваскулярной хирургии, рестеноз – повторное сужение просвета сосуда, случившееся более чем у 200.000 пациентов в 2001 году во всем мире [Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., 2008]. Появление в арсенале рентгенэндоваскулярных хирургов стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием открыло новые горизонты в лечении больных с атеросклеротическим поражением коронарного русла за счет снижения частоты рестеноза в стенте [Hiatt V.L. et al., 2001].

В связи с жизнеугрожающим состоянием и большой распространенностью, особое внимание заслуживают больные нестабильной стенокардией (НС). Так по данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации ежегодно госпитализируется до 385 тысяч больных НС [Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., 2012]. Современная диагностика и лечение больных нестабильной стенокардией невозможна без коронарной ангиографии и ЧКВ. Стентирование коронарных артерий является распространенным и эффективным методом лечения больных НС. Опасным осложнением стентирования коронарных артерий является тромбоз стента (ТС). Для профилактики ТС до и продолжительное время после стентирования в большинстве случаев назначается двойная антитромботическая терапия (ДАТ). Наибольший риск развития ТС отмечается в течение первого месяца после вмешательства, в таких случаях говорят о раннем ТС, который включает в себя острый (<1 дня) и подострый (1 день – 1 месяц) ТС [Brodie V. et al., 2012];

Cayla G. et al., 2011; D'Ascenzo F. et al., 2013]. Поэтому отмечают особую важность эффективной ДАТ в течение первого месяца после стентирования [Byrne R.A. et al., 2015]. Однако крайне редко проводится контроль эффективности ДАТ несмотря на то, что после стентирования коронарных артерий во всем мире более чем у 10.000 ежегодно возникает ТС с высокой летальностью [Chen W. et al., 2018; Varenhorst C. et al., 2018]. Для контроля эффективности ДАТ возможно тестирование агрегации тромбоцитов. Такой подход к лечению пациентов может помочь для профилактики, в том числе угрожающих жизни, кровотечений после назначения ДАТ [Deharo P., Cuisset T., 2018].

### **Цель исследования.**

Цель исследования – определить оптимальную двойную антитромботическую терапию при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.

### **Задачи исследования.**

1. Провести мета-анализ клинических исследований, посвящённых изучению эффективности персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных ИБС.
2. Проанализировать частоту развития неблагоприятных событий после стентирования коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией на фоне стандартной двойной антитромботической терапии.
3. Провести сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов и оценить эффективность применения персонализированной и стандартной двойной антитромботической терапии после стентирования коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.
4. Разработать алгоритм применения персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.

### **Научная новизна.**

- Проведен мета-анализ клинических исследований, посвящённых изучению эффективности персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий;
- Выполнено проспективное рандомизированное клиническое исследование применения персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией;
- Предложен и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией;

- Доказано, что применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией способствует снижению частоты кровотечений в отдаленном периоде.

#### **Практическая значимость работы.**

- Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией.
- Применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии направлено на снижение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбоза стентов и инфаркта миокарда, позволяет значительно уменьшить количество кровотечений в отдаленном периоде после вмешательства.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты мета-анализа клинических исследований показали эффективность персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий - снижению частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,44;  $p=0,00001$ ), инфаркта миокарда (ОШ 0,25;  $p=0,0005$ ), тромбоза стентов (ОШ 0,44;  $p=0,0006$ ).
2. Алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии, включающий в себя определение агрегации тромбоцитов методом световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ с последующей коррекцией терапии при отклонении от оптимальных значений (10 – 50%) агрегации тромбоцитов, способствует снижению частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и кровотечений при стентировании коронарных артерий у пациентов с нестабильной стенокардией.

#### **Внедрение результатов работы в практику.**

Полученные результаты внедрены в клиническую работу отделения хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, а также в учебный процесс на кафедре госпитальной хирургии с курсом детской хирургии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV Российском конгрессе гематологов 2018 (Москва, 2018); Российском национальном конгрессе кардиологов 2018 (Москва, 2018); Международной конференции ICI-2018 (Тель-Авив, 2018); Международном конгрессе EuroPCR-2019 (Париж, 2019).

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, а также входящих в международную базу данных Web of Science.

**Личный вклад автора.** Автор диссертации самостоятельно разработал дизайн исследования и его задачи, участвовал в отборе и формировании групп больных, выполнял эндоваскулярные вмешательства более чем у 50% больных, включенных в исследование, наблюдал и курировал их в послеоперационном периоде, проводил статическую обработку, анализ и интерпретацию полученных результатов.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 111 страницах компьютерного текста, состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, который включает 188 источников, из них 20 отечественных и 168 зарубежных авторов, списка основных обозначений и сокращений. Содержит 8 таблиц и 22 рисунка.

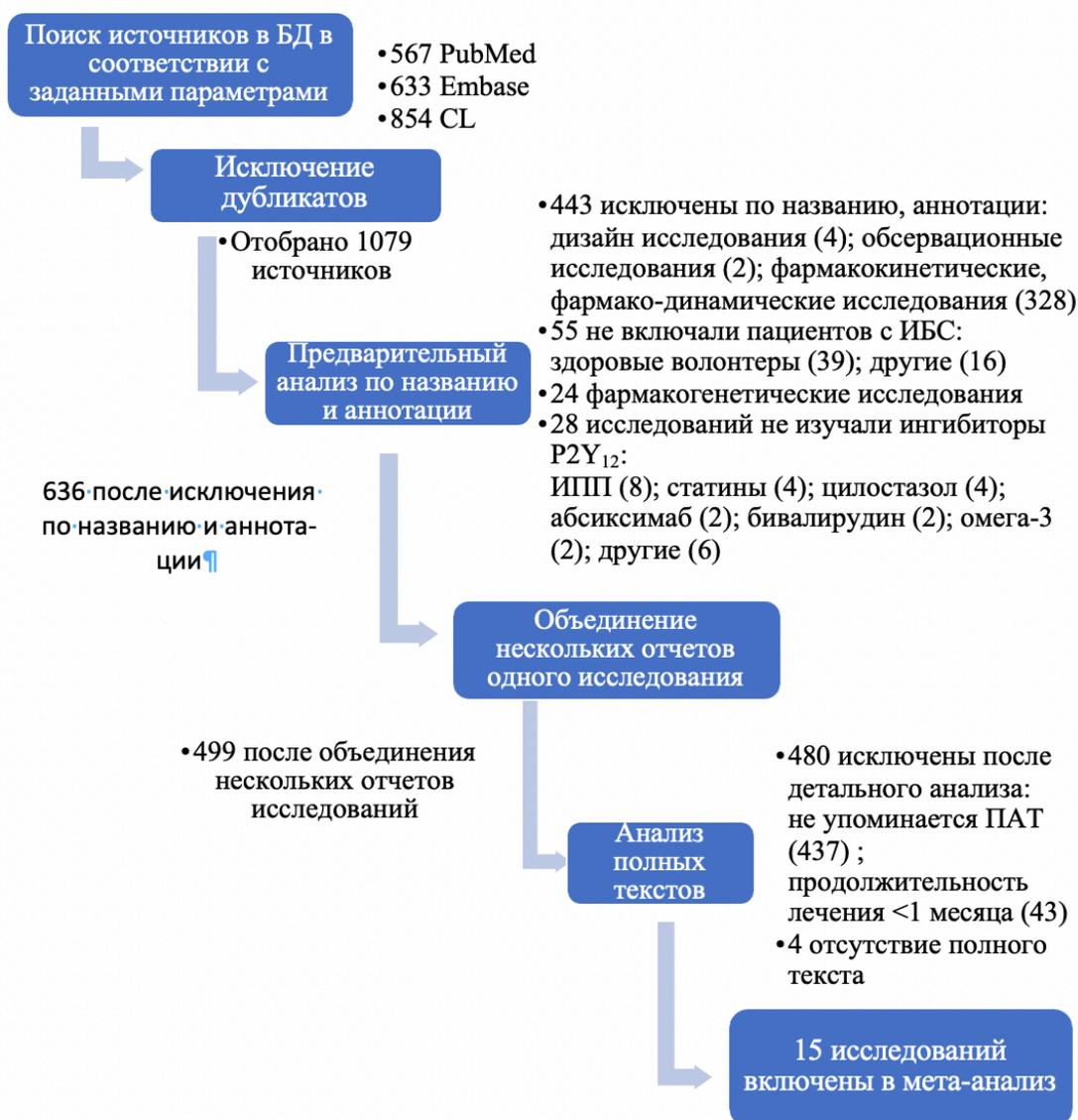
## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Мета-анализ литературных данных**

Первым этапом в диссертационной работе был проведен мета-анализ литературных данных для оценки преимуществ персонализированной ДАТ у пациентов с ИБС.

Для поиска использовали следующие базы данных: PubMed, Embase и Cochrane Library. Поиск проводили по следующим элементам: genetic testing, genetic polymorphism, platelet function testing, platelet reactivity, verifynow, light transmission aggregometry, platelet function analyzer, clopidogrel, cangrelor, prasugrel, ticagrelor с использованием фильтров поиска: «Clinical Trial, Humans, English» в Pubmed и «Controlled Clinical Trial, Humans, English» в Embase.



*ИБС — ишемическая болезнь сердца; CL — Cochrane Library; ИПП — ингибитор протонной помпы; ПАТ — персонализированная двойная антитромботическая терапия*

### Рисунок 1. Схема отбора исследований для мета-анализа

**Критерии включения:** опубликованные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в которых участвовали пациенты с ИБС, получавшие персонализированную ДАТ не менее 1 месяца в соответствии с оценкой функции тромбоцитов и генетическим анализом (рисунок 1). В качестве контроля использовали группы пациентов с ДАТ без оценки функции тромбоцитов и генетического анализа.

**Критерии исключения:** не РКИ; пациенты, не получающие ингибиторы P2Y<sub>12</sub>; продолжительность терапии <1 месяца; исследования, не описывающие основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ) и значимые кровотечения.

Общее количество 2.054 соответствующих статей было получено из PubMed (567), Embase (633) и Cochrane Library (854). Среди них в 15

исследованиях сообщалось о МАСЕ и кровотечениях у 9.547 пациентов с персонализированной ДАТ и без нее. Именно эти исследования были выбраны для нашего мета-анализа (4.914 пациентов с персонализированной ДАТ и 4.633 пациентов в качестве контрольной группы). Схема отбора исследований для мета-анализа приведена на *рисунке 1*. Все пациенты страдали ИБС, и им было выполнено стентирование коронарных артерий.

### **Характеристика исследуемых групп пациентов**

На втором этапе было проведено клиническое исследование, включающее 262 пациента с нестабильной стенокардией (45 женщин (17%) и 217 мужчин (83%)). Средний возраст составил 59,5 лет (ДИ 95%: 31 - 85 лет), которым было выполнено стентирование коронарных артерий в период с мая 2015 по август 2017 гг.

Работа выполнена в виде рандомизированного проспективного исследования на базе отделения хирургии ФГБУ НМИЦ Гематологии Минздрава России.

Критерии включения в исследование: документально подтвержденная нестабильная стенокардия; критический ( $\geq 90\%$ ) стеноз либо субокклюзия ( $\geq 99\%$ ) коронарной артерии по данным коронарной ангиографии; стентирование коронарных артерий; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: противопоказания для двойной антитромботической терапии; острые нарушения мозгового кровообращения; сердечная недостаточность IV ФК (NYHA); декомпенсированная печеночная, почечная, легочная недостаточность.

При проведении исследования соблюдены все принципы Хельсинской декларации и надлежащей клинической практики (GCP). Пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты случайным образом (методом подбрасывания монеты) были разделены на 2 группы:

- I группа включала 137 пациентов, которым назначали персонализированную ДАТ;

- II группа включала 125 пациентов, которым назначали стандартную ДАТ.

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. Особенности коронарного стентирования представлены в *таблице 2*.

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов**

Показатель	I группа (n=137)	II группа (n=125)	p
Возраст, лет, M±σ	59,1±13,4	59,8±14,6	>0,05
Мужчины, чел. (%)	114 (83,2%)	103 (82,3%)	>0,05
Женщины, чел. (%)	23 (16,8%)	22 (17,7%)	>0,05
Сахарный диабет, чел. (%)	15 (10,9%)	14 (11,2%)	>0,05
Курение, чел. (%)	38 (27,7%)	36 (28,8%)	>0,05
Артериальная гипертензия, чел. (%)	85 (62,0%)	77 (61,6%)	>0,05
Поражение коронарных артерий, чел. (%)			
• 1-сосудистое	28 (20,4%)	25 (20,0%)	>0,05
• 2-сосудистое	55 (40,1%)	51 (40,8%)	>0,05
• 3-сосудистое	54 (39,5%)	49 (39,2%)	>0,05
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /мл, M±σ	235,1±120,7	233,5±123,2	>0,05
Эритроциты 10 <sup>12</sup> /мл, M±σ	4,7±0,7	4,7±0,8	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мл, M±σ	7,2±4,5	7,1±4,3	>0,05
Глюкоза крови, ммоль/л, M±σ	5,8±2,8	6,0±2,9	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л, M±σ	4,7±2,4	4,7±2,4	>0,05
Креатинин, мг/дл, M±σ	0,8±0,1	0,8±0,1	>0,05
Фибриноген, г/л, M±σ	3,3±1,0	3,3±1,2	>0,05
ТВ, сек, M±σ	15±2	15±2	>0,05
АЧТВ, сек, M±σ	30±5	31±4	>0,05

ТВ – тромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

Таблица 2

**Особенности коронарного стентирования**

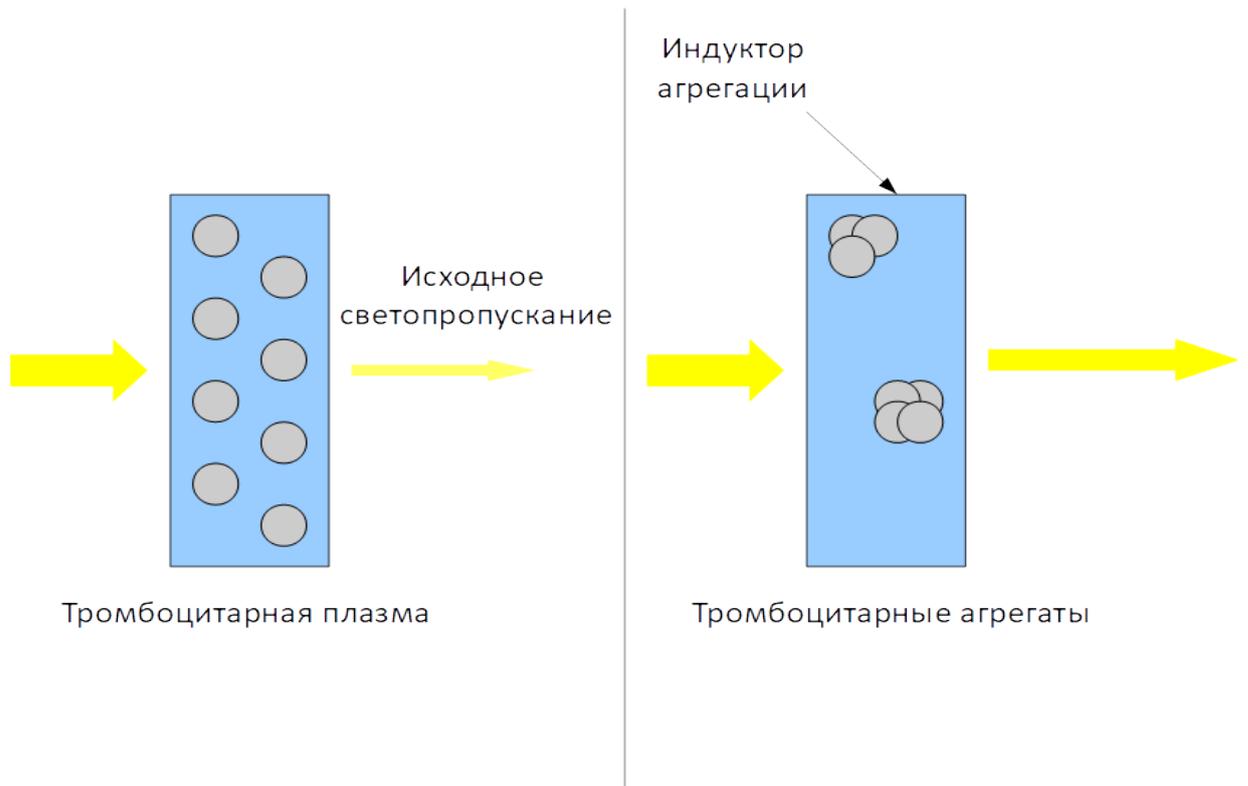
	I группа (n=137)	II группа (n=125)	p
Стенты с лекарственным покрытием, чел. (%)	88 (64,2%)	82 (65,6%)	>0,05
Стенты без лекарственного покрытия, чел. (%)	49 (35,8%)	43 (34,4%)	>0,05
Среднее количество стентов на пациента, шт	1,5	1,5	>0,05
Диаметр стента, мм, M±σ	3,0±0,7	3,0±0,7	>0,05
Длина стента, мм, M±σ	21,1±12,3	21,4±12,1	>0,05
Симптом-зависимая коронарная артерия, чел. (%)			
• Передняя нисходящая (ПНА)	52 (37,9%)	49 (39,2%)	>0,05
• Огибающая (ОА)	29 (21,1%)	25 (20,0%)	>0,05
• Правая (ПКА)	56 (41,0%)	51 (40,8%)	>0,05

Средний период пребывания в стационаре составил  $9 \pm 5$  дней. Результаты ЧКВ отслеживали в течение 24 месяцев. Через 6, 12 и 24 месяца удалось провести телефонные разговоры с 238 из 262 (90,8%) пациентов либо их родственниками и лечащими врачами. При необходимости запрашивали медицинскую документацию. Полученные данные 238 пациентов представлены в результатах клинического исследования. Большинство пациентов ( $n=212$  (80,9%)) наблюдалось у кардиологов по месту жительства. В качестве конечных точек были выбраны: МАСЕ, ИМ, инсульт, ТС, кровотечения, смертность от сердечно-сосудистого заболевания. Повторные обращения в медицинские организации были при развитии вышеуказанных событий.

### **Характеристика методов исследования**

Стандартный алгоритм обследования больных нестабильной стенокардией (НС) включал в себя: сбор жалоб, анамнеза, осмотр, интерпретацию результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (пациентам проводили мониторинг жизненно-важных функций: АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>). Всем пациентам было выполнено ЧКВ со стентированием коронарных артерий в течение 24 часов с момента поступления в стационар, и в течение 1 часа после назначения нагрузочных доз ДАТ (ацетилсалициловая кислота 300 мг + тикагрелор 180 мг, либо ацетилсалициловая кислота 300 мг + клопидогрел 300 мг). Клопидогрел в составе ДАТ назначали при высоком риске кровотечения по шкале HAS-BLED 3 и более баллов (как у больных фибрилляцией предсердий). По нагрузочным дозам и составу ДАТ группы значимо не отличались друг от друга. Вовремя ЧКВ назначали нефракционированный гепарин (НФГ) в/в болюсно 70 МЕ/кг. После операции НФГ вводили в/в по 14 МЕ/кг/ч с целевым значением АЧТВ 2 нормы (60-80 сек) в течение 2 суток. Также при поступлении назначали оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), которая включала комбинацию  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов Са-каналов, нитратов, статинов, ИПП.

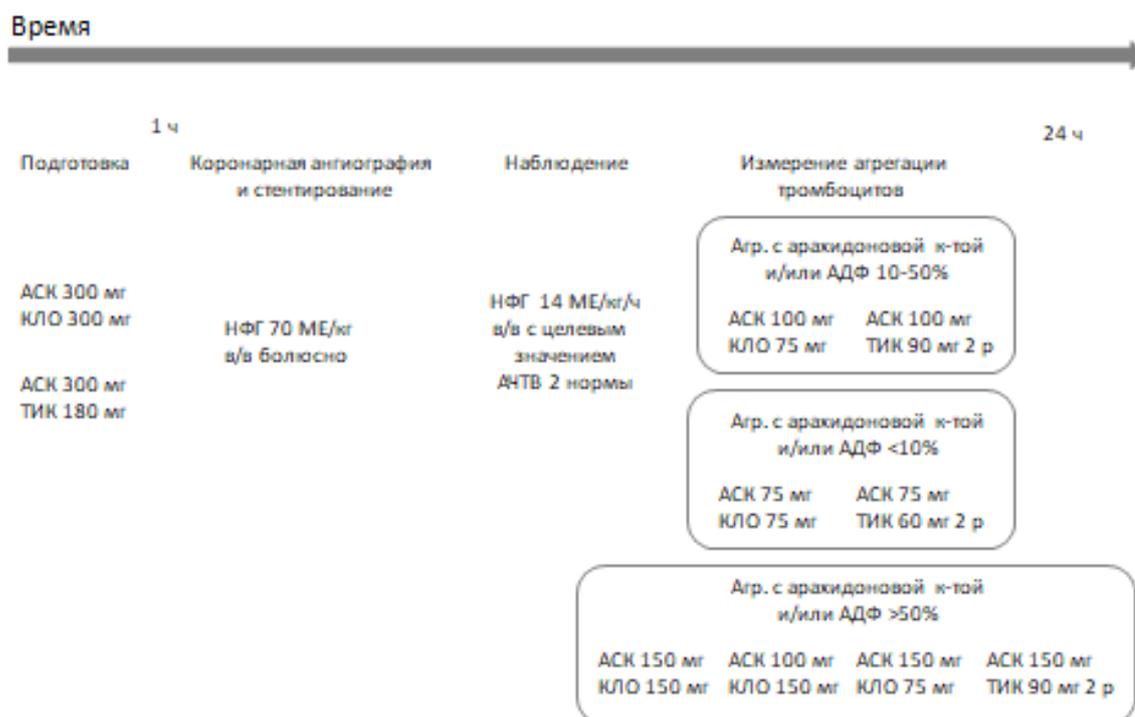
У всех пациентов I группы в течение 4 часов после назначения нагрузочных доз ДАТ осуществляли лабораторный контроль агрегации тромбоцитов. Целевым значением агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ был интервал значений от 10 до 50%. Агрегометрию проводили на оптическом анализаторе агрегации тромбоцитов БИОЛА (Россия). Исследование процесса агрегации тромбоцитов в плазме крови проводили по методу Борна. Метод основан на непрерывном измерении светопропускания перемешиваемой, термостатируемой суспензии тромбоцитов, изменяющейся под действием 25 мкл агрегирующего агента (125 мкг арахидоновая кислота, 5 мкмоль АДФ). Температура кюветы 37°C, длина волны прибора 540 нм. При усилении агрегации тромбоцитов происходило увеличение светопропускания через суспензию тромбоцитов (рисунок 2).



*Добавление индуктора агрегации (арахидоновая кислота, АДФ) приводит к агрегации тромбоцитов и увеличению светопропускания*

## **Рисунок 2 – Метод оптической агрегометрии по Борну**

Эффективность проводимой ДАТ считали недостаточной при агрегации тромбоцитов более 50% с добавлением арахидоновой кислоты, а также АДФ. Также были выявлены случаи критически низкой (менее 10%) агрегации тромбоцитов. Выбор последующей антитромботической терапии (АТ) (замена лекарственного препарата, доза лекарственного препарата, продолжительность терапии) определяли консилиумом в составе врачей по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, сердечно-сосудистых хирургов и кардиологов. У пациентов с отклонением целевых значений агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ проводили коррекцию лекарственных препаратов. Алгоритм персонализированной ДАТ представлен на *рисунке 3*.



**Рисунок 3 - Алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии**

Перед выпиской из стационара осуществляли подбор и коррекцию ОМТ, которая кроме АТ не различалась в обеих группах. Повторяли лабораторные (включая агрегометрию) и инструментальные методы исследования. Контрольную коронарную ангиографию выполняли сразу после коронарного стентирования. Отдельной коронарной ангиографии непосредственно перед выпиской не проводили в связи с отсутствием показаний. Приверженность к ДАТ оценивали с помощью теста Мориски-Грина [Morisky D.E. et al., 1986].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Мета-анализ литературных источников

Результат мета-анализа показывает значительное снижение риска МАСЕ (ОШ - 0,58, ДИ 95%: 0,42-0,80,  $p=0,001$ ), ТС (ОШ - 0,60, ДИ 95%: 0,41-0,87,  $p=0,008$ ) и ИМ (ОШ - 0,43, ДИ 95%: 0,21-0,88,  $p=0,02$ ) по сравнению с группой пациентов без персонализированной ДАТ. В то же время не было выявлено статистически значимых различий по сердечно-сосудистой смертности (ОШ - 0,77, ДИ 95%: 0,51–1,16,  $p=0,21$ ), частоте кровотечений (ОШ - 0,96, ДИ 95%: 0,81–1,13,  $p=0,59$ ) и инсультов (ОШ - 0,81, ДИ 95%: 0,39–1,66,  $p=0,57$ ). Эффективность персонализированной ДАТ в снижении МАСЕ проявлялась в основном у пациентов с высокой остаточной агрегацией тромбоцитов на фоне стандартной терапии (ОШ - 0,46, ДИ 95%: 0,27–0,80,  $p=0,006$ ). Однако гетерогенность была существенной относительно МАСЕ ( $\chi^2=58,71$ ,  $p<0,00001$ ,

$I^2=81\%$ ) и ИМ ( $\chi^2=35,57$ ,  $p<0,00001$ ,  $I^2=78\%$ ), для определения которой использовали регрессионный анализ и анализ подгрупп. Результаты показали, что польза персонализированной ДАТ не зависит линейно от времени наблюдения ( $p=0,068$ ), не было выявлено различий через 1, 6 и 12 месяцев ( $\chi^2=8,90$ ,  $p=0,01$ ,  $I^2=77,5\%$ ).

Хотя количество исследований в каждой подгруппе было небольшим, не было замечено очевидной гетерогенности (оптическая трансмиссионная агрегометрия (ОТА):  $\chi^2=0,63$ ,  $p=0,43$ ,  $I^2=0\%$ ; многоэлектродная агрегометрия (МЭА):  $\chi^2=1,36$ ,  $p=0,51$ ,  $I^2=0\%$ ; VerifyNow:  $\chi^2=0,96$ ,  $p=0,62$ ,  $I^2=0\%$ ; вазодилататор стимулированный фосфопротеин (VASP):  $\chi^2=7,04$ ,  $p=0,03$ ,  $I^2=72\%$ ). Было обнаружено, что все методы могут принести очевидную пользу, кроме методов VerifyNow и VASP (таблица 3).

Таблица 3

## Анализ подгрупп

Метод	ОШ	ДИ 95%	p
ОТА	0,55	0,37-0,83	0,004
МЭА	0,47	0,32-0,67	0,0001
Генет. тест.	0,29	0,14-0,64	0,002
VerifyNow	1,08	0,98-1,19	0,12
VASP	0,15	0,02-1,00	0,05

ОТА - оптическая трансмиссионная агрегометрия; МЭА - многоэлектродная агрегометрия; VerifyNow – экспресс-метод светопропускной агрегометрия; VASP - вазодилататор-стимулированный фосфопротеин

Анализ чувствительности выполняли методом Trim & Fill, и никаких значимых различий до и после его выполнения не было обнаружено, что подтверждает надежность полученных результатов (таблица 4).

Другой анализ чувствительности был выполнен путем исключения исследований на основе анализа подгрупп. Было показано, что VerifyNow является наименее точным методом, поэтому были обработаны все данные без исследований с использованием VerifyNow, и получены аналогичные результаты (таблица 5). В соответствии с воронкообразным графиком (рисунок 4) и регрессией Эггера (таблица 4) обнаружены и определены систематические ошибки данных публикаций.

Таблица 4

**Систематическая ошибка и анализ чувствительности**

Первичные конечные точки	Регрессия Эггера		Метод Trim & Fill		
	Систематическая ошибка (ДИ 95%)	P	Итерация	ОШ (ДИ 95%)	
				До Trim & Fill	После Trim & Fill
МАСЕ	-2,726 (-3,657 до -1,796)	0,001	2	0,58 (0,42-0,80)	0,58 (0,42-0,80)
СССЗ	-1,741 (-2,472 до -1,010)	0,021	2	0,77 (0,51-1,16)	0,77 (0,51-1,16)
ИМ	-1,649 (-3,090 до -0,207)	0,02	2	0,43 (0,21-0,88)	0,43 (0,21-0,88)
Инсульт	-1,188 (-3,153 до 0,777)	0,57	2	0,81 (0,39-1,66)	0,81 (0,39-1,66)
ТС	-1,582 (-2,801 до -0,362)	0,008	2	0,60 (0,41-0,87)	0,60 (0,41-0,87)
Кровотечение	-0,246 (-1,155 до 0,663)	0,59	2	0,96 (0,81-1,13)	0,96 (0,82-1,12)

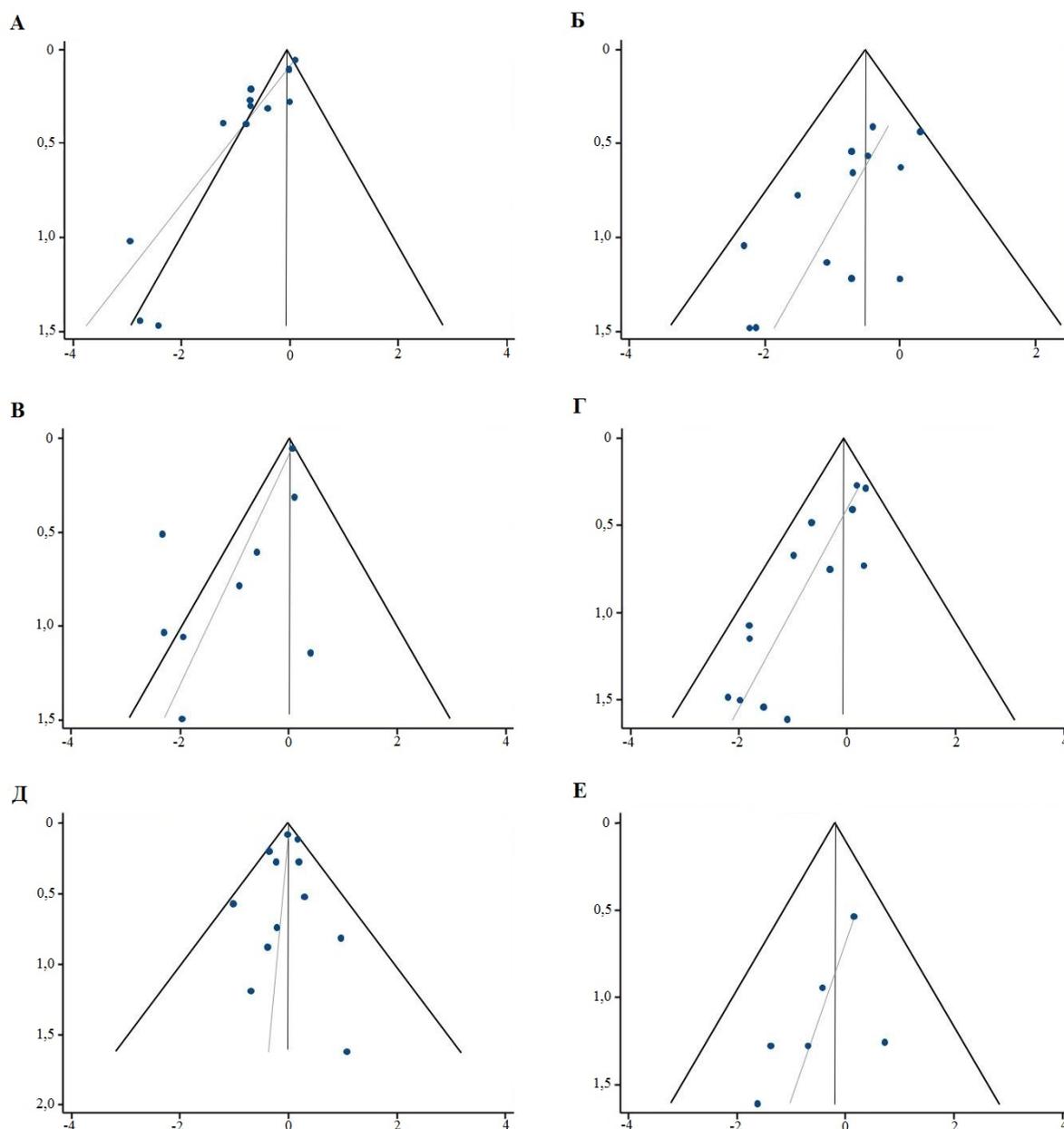
МАСЕ — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; СССР — смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТС — тромбоз стента, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов

Таблица 5

**Анализ чувствительности до и после исключения VerifyNow**

Первичные конечные точки	До исключения			После исключения		
	N	ОШ (ДИ 95%)	P	N	ОШ (ДИ 95%)	P
МАСЕ	14	0,58 (0,42-0,80)	0,001	10	0,44 (0,32-0,59)	0,00001
СССЗ	14	0,77 (0,51-1,16)	0,21	10	0,60 (0,34-1,06)	0,08
ИМ	9	0,43 (0,21-0,88)	0,02	7	0,25 (0,11-0,54)	0,0005
Инсульт	6	0,81 (0,39-1,66)	0,57	5	0,56 (0,20-1,57)	0,27
ТС	14	0,60 (0,41-0,87)	0,008	10	0,44 (0,27-0,70)	0,0006
Кровотечение	15	0,96 (0,81-1,13)	0,59	11	0,89 (0,65-1,21)	0,46

МАСЕ — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; СССР — смерть от сердечно-сосудистого заболевания; ИМ — инфаркт миокарда; ТС — тромбоз стента, ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; N — количество исследований.



**Рисунок 4 - Воронкообразный график выявления систематической ошибки. А. Подгруппа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ); Б. Подгруппа тромбоза стента (ТС); В. Подгруппа инфаркта миокарда (ИМ); Г. Подгруппа смерти от сердечно-сосудистого заболевания (СССЗ); Д. Подгруппа кровотечения; Е. Подгруппа инсульта**

Результаты мета-анализа также показали, что превентивный эффект персонализированной ДАТ по отношению к МАСЕ был значим в течение всех 12 месяцев наблюдения (1 месяц: ОШ - 0,06, ДИ 95%: 0,01–0,29,  $p=0,0006$ ; 6 месяцев: ОШ - 0,44, ДИ 95%: 0,14–1,42,  $p=0,17$ ; 12 месяцев: ОШ - 0,68, ДИ 95%: 0,50–0,93,  $p=0,01$ ; гетерогенность подгрупп:  $\chi^2=8,90$ ,  $p=0,01$ ).

Анализ подгрупп выявил эффективность персонализированной ДАТ с использованием всех методов измерения агрегации тромбоцитов, кроме VerifyNow ( $p=0,12$ ). При наличии других возможностей определения

агрегации тромбоцитов метод VASP не рекомендуется в связи с пограничной статистической значимостью результатов ( $p=0,05$ ).

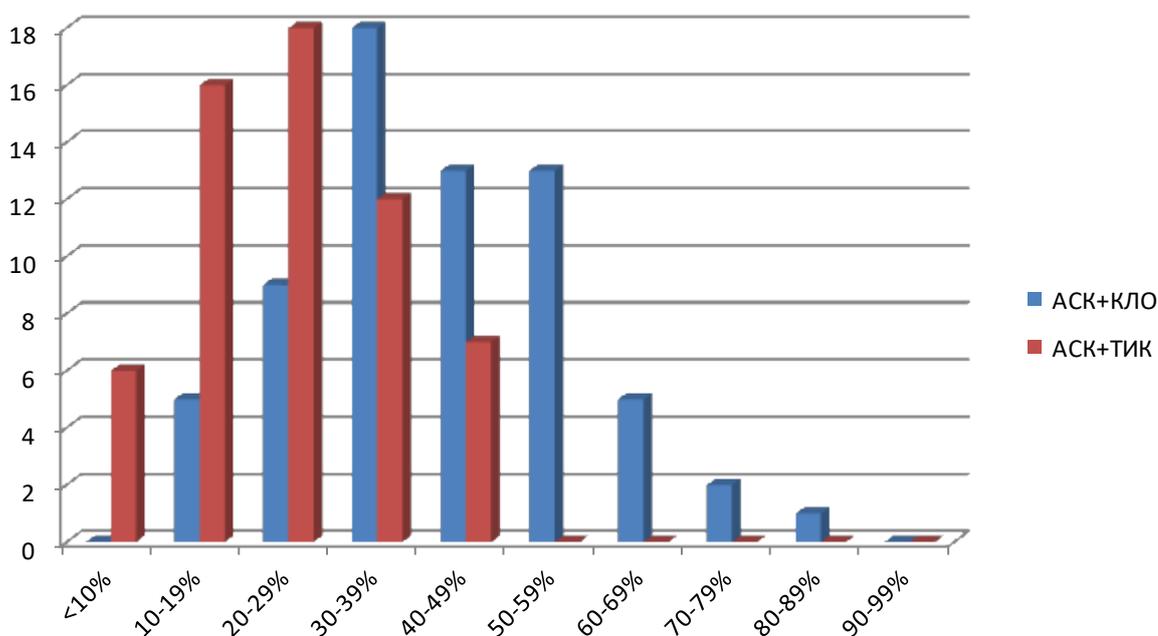
Проведенный мета-анализ позволяет считать, что персонализированная ДАТ статистически значимо снижает риск развития MACE (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ), ТС (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ) и ИМ (ОШ 0,25;  $p<0,001$ ) при стентировании коронарных артерий.

### Анализ агрегации тромбоцитов при двойной антитромботической терапии

В I группе у 32 (25,6%) пациентов агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой была  $>50\%$ , а у 3 (2,4%) пациентов  $<10\%$ .

Из пациентов, принимавших ацетилсалициловую кислоту (АСК) + клопидогрел (КЛО), у 21 (31,8%) пациента агрегация тромбоцитов с АДФ была  $>50\%$ , у 45 (68,2%) пациентов агрегация тромбоцитов с АДФ составила от 10 до 50%. Среди пациентов, принимавших АСК + тикагрелор (ТИК) не было случаев агрегации тромбоцитов с АДФ  $>50\%$ , однако выявлено 6 (4,8%) случаев критического снижения агрегации тромбоцитов с АДФ  $<10\%$ . Распределение пациентов I группы по агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО и АСК+ТИК представлено на *рисунке 5*.

Все случаи неэффективного подавления агрегации тромбоцитов с АДФ были отмечены у пациентов, принимающих КЛО. А все случаи избыточного подавления агрегации тромбоцитов с АДФ зарегистрированы у пациентов, принимающих ТИК.



**Рисунок 5 – Распределение пациентов I группы по интервалам агрегации тромбоцитов с АДФ после нагрузочных доз АСК+КЛО и АСК+ТИК**

## Сравнительный анализ ранних и отдаленных результатов ЧКВ

Ранние результаты были получены в течение периода пребывания пациентов в стационаре после ЧКВ (4-14 дней). В обеих группах ЧКВ прошло без осложнений. Интраоперационно не было ТС и дистальной эмболии. У всех пациентов получен кровоток ТИМІ 3. Выживаемость в обеих группах составила 100%. В раннем послеоперационном периоде у пациентов не было основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ТС, ИМ, инсульт, СССЗ).

Наблюдали увеличение сократительной способности миокарда ЛЖ после выполнения ЧКВ. В I группе ФВ увеличилась с 55,3% до 57,5%, а во II группе с 56,1% до 57,7%. Однако статистически значимых различий получено не было ( $p>0,05$ ).

Во II группе в госпитальный период у 1 пациента произошел ТС, который осложнился развитием трансмурального ИМ нижней стенки ЛЖ с подъем сегмента ST в отведениях II, III, aVF. Пациенту была выполнена успешная механическая аспирация тромба и баллонная ангиопластика ПКА с восстановлением кровотока ТИМІ 3.

Регресс стенокардии после ЧКВ отметили в обеих группах. В I группе пациенты разделились следующим образом: отсутствие стенокардии – 77 человек (61,6%), ФК I – 25 человек (20%), ФК II – 23 человека (18,4%). А во II группе: отсутствие стенокардии – 71 (62,8%), ФК I – 22 (19,4%), ФК II – 20 человек (17,7%). Группы статистически значимо не различались друг от друга ( $p>0,05$ ).

Период наблюдения за пациентами обеих групп составил 24 месяца  $\pm$  14 дней.

Отдаленные результаты были прослежены через 6, 12 и 24 месяца после ЧКВ, представлены в *таблице 6*.

Таблица 6

### Отдаленные результаты ЧКВ

	6 месяцев		12 месяцев		24 месяца		p
	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	I гр.	II гр.	
МАСЕ	1 (0,8%)	3 (2,52%)	1 (0,8%)	3 (2,52%)	1 (0,8%)	4 (3,54%)	0,142
ИМ	1 (0,8%)	2 (1,68%)	1 (0,8%)	2 (1,68%)	1 (0,8%)	3 (2,65%)	0,267
Инсульт	0	0	0	0	0	0	-
ТС	1 (0,8%)	3 (2,52%)	1 (0,8%)	3 (2,52%)	1 (0,8%)	4 (3,54%)	0,142
СССЗ	0	1 (0,88%)	0	1 (0,88%)	0	1 (0,88%)	-
Кровотечение	3 (2,4%)	9 (7,56%)	4 (3,2%)	11 (10,08%)	5 (4%)	13 (11,5%)	0,029

МАСЕ – основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события; ИМ - инфаркт миокарда; ТС – тромбоз стента; СССЗ - смерть от сердечно-сосудистого заболевания

Таким образом, эффективность предложенного алгоритма персонализированной ДАТ при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией составила: МАСЕ (ОР 0,23;  $p=0,142$ ); ИМ (ОР 0,30;  $p=0,267$ ); ТС (ОР 0,23;  $p=0,142$ ); кровотечения (ОР 0,35;  $p=0,029$ ).

Следует отметить, что статистически значимый результат в проведенном клиническом исследовании получен по количеству кровотечений (ОР 0,35;  $p=0,029$ ). В то же время в выполненном мета-анализе литературных данных статистически значимый результат показан по МАСЕ (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ), ТС (ОШ 0,44;  $p<0,001$ ) и ИМ (ОШ 0,25;  $p<0,001$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Мета-анализ клинических исследований показал, что применение персонализированной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий в течение 1 года после вмешательства приводит к снижению частоты основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 0,44;  $p=0,00001$ ), тромбоза стентов (ОШ 0,44;  $p=0,0006$ ) и инфаркта миокарда (ОШ 0,25;  $p=0,0005$ );
2. При применении стандартной двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и тромбоза стентов в течение 2-х лет составила 3,54%, инфарктов миокарда - 2,65%, инсультов - 0%, кровотечений - 11,50%, умерло от сердечно-сосудистых заболеваний 0,88% пациентов;
3. Применение персонализированного подхода к назначению двойной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией в течение 2 лет после вмешательства приводит к снижению частоты кровотечений (ОР 0,35;  $p=0,029$ ), при этом значимых различий по частоте основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбоза стентов (ОР 0,23;  $p=0,142$ ) и инфаркта миокарда (ОР 0,30;  $p=0,267$ ) не выявлено;
4. Предложенный алгоритм персонализированной двойной антитромботической терапии у больных нестабильной стенокардией должен включать в себя определение агрегации тромбоцитов методом световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ в ближайшие часы после стентирования коронарных артерий, коррекцию терапии при отклонении от оптимальных значений (10 – 50%) агрегации тромбоцитов с обязательным повторным лабораторным контролем.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с диагнозом нестабильная стенокардия, принимающие двойную антитромботическую терапию, должны строго следовать рекомендациям лечащего врача и самостоятельно не отменять лекарственные препараты.
2. Контроль агрегации тромбоцитов при стентировании коронарных артерий у больных нестабильной стенокардией необходимо проводить в ближайшие часы после назначения нагрузочных доз антитромботических препаратов методом световой агрегометрии по Борну с арахидоновой кислотой и АДФ.
3. При выявлении агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой 10 - 50%, рекомендована стандартная поддерживающая доза ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой  $>50\%$ , показано увеличение поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты до 150 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой  $<10\%$ , необходимо уменьшение поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты до 75 мг в сутки.

4. При выявлении агрегации тромбоцитов с АДФ 10 - 50%, рекомендована стандартная поддерживающая доза тикагрелором 90 мг 2 раза в сутки, либо клопидогрелом 75 мг в сутки. При агрегации тромбоцитов с АДФ >50%, показано увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг в сутки, либо его замена на тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки. При агрегации тромбоцитов с АДФ <10%, рекомендовано уменьшение поддерживающей дозы тикагрелора до 60 мг 2 раза в сутки, либо его замена на клопидогрел 75 мг в сутки.
5. Применение персонализированной двойной антитромботической терапии для профилактики сердечно-сосудистых осложнений после стентирования коронарных артерий может быть рекомендовано всем пациентам с нестабильной стенокардией.

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

#### **В рецензируемых научных изданиях:**

1. Гительзон Д.Г. Эффективность персонализированной антитромботической терапии при стентировании коронарных артерий: мета-анализ / Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А. и др. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – т. 8. - № 4. – С. 26-36.
2. Гительзон Д.Г. Контроль агрегации тромбоцитов в профилактике тромбоза коронарных стентов / Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А. и др. // Вестник национального медико-хирургического центра Н.И.Пирогова. – 2019. – т. 14. - № 4. – С. 131-134.
3. Гительзон Д.Г. Персонализированная антитромботическая терапия при стентировании коронарных артерий / Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А. и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2020. – т. 10. – С. 144-150.
4. Гительзон Д.Г. Гематологические особенности острого коронарного синдрома и других кардиальных событий / Гительзон Д.Г., Файбушевич А.Г., Максимкин Д.А. и др. // Клиническая физиология кровообращения. - 2021. – т. 18. - № 1. – С. 24-29.

#### **В базе данных Web of Science:**

5. Gitelson D. Platelet aggregation test with adenosine diphosphate in prevention of early coronary stent thrombosis / Gitelson E., Faibushevich A., Gitelson D. et al. // European journal of heart failure. – 2019. – Vol. 21 (Suppl. S1). – P. 555.

#### **В других изданиях:**

6. Gitelson D.G. Early coronary stent thrombosis prevention by platelet aggregation management in patients with unstable angina / Gitelson D.G.,

Faibushevich A.G., Vykova I.A. // Сборник статей по материалам шестой международной научно-практической конференции “Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы.” Москва, 2018. – М.: Язык Народов Мира. – С. 192.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ	- антитромботическая терапия
АДФ	- аденозиндифосфат
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АСК	- ацетилсалициловая кислота
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВАК	- Высшая аттестационная комиссия
ВОРТ	- высокая остаточная реактивность тромбоцитов
ДАТ	- двойная антитромботическая терапия
ДИ	- доверительный интервал
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КАГ	- коронарная ангиография
ЛЖ	- левый желудочек
НС	- нестабильная стенокардия
НФГ	- нефракционированный гепарин
ОИМ	- острый инфаркт миокарда
ОКС	- острый коронарный синдром
ОМТ	- оптимальная медикаментозная терапия
ОР	- относительный риск
ОШ	- отношение шансов
ПНА	- передняя нисходящая артерия
ПКА	- правая коронарная артерия
ПТИ	- протромбиновый индекс
РКИ	- рандомизированное контролируемое исследование
РОГК	- рентгенография органов грудной
ТС	- тромбоз стента
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ЧКВ	- чрескожное коронарное вмешательство
МАСЕ	- основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события