

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.Н. МЕШАЛКИНА»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

Гражданкин Игорь Олегович

**Клинические исходы пятилетнего постинфарктного периода у пациентов  
с полиморфизмами гена *CYP2C19***

3.1.20 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор А.М. Чернявский

Новосибирск – 2024

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
Актуальность темы исследования .....	5
Степень разработанности темы диссертации.....	6
Гипотеза исследования .....	7
Цель исследования .....	7
Задачи исследования.....	7
Научная новизна.....	8
Теоретическая и практическая значимость работы.....	9
Методология и методы диссертационного исследования .....	9
Положения, выносимые на защиту .....	10
Степень достоверности.....	10
Объем и структура диссертации.....	12
<b>Глава 1. Обзор литературы .....</b>	<b>13</b>
1.1 Современное состояние проблемы ишемической болезни сердца и ее обострения.....	13
1.2 Терминология острого коронарного синдрома.....	16
1.3 Маркеры некроза миокарда.....	19
1.4 Начальный диагноз и первичная тактика лечения острого коронарного синдрома .....	20
1.5 Осложнения инфаркта миокарда .....	23
1.5.1 Аритмии во время и после инфаркта миокарда.....	23
1.5.2 Брадиаритмии .....	24
1.5.3 Желудочковые аритмии.....	25
1.5.4 Наджелудочковые аритмии.....	25
1.6 Медикаментозное лечение пациентов с инфарктом миокарда .....	28
1.6.1 Профилактика непосредственных осложнений инфаркта, включающих тахикардии, развитие и/или прогрессирование сердечной недостаточности, а также атеросклероза.....	29

1.6.2 Профилактика повторных тромботических осложнений .....	30
1.6.3 Современные тенденции в антитромботической терапии пациентов с острым коронарным синдромом после реваскуляризации .....	32
1.6.4 Клопидогрель в клинической практике .....	34
1.6.4.1 Клопидогрель. Фармакодинамика и фармакогенетика препарата.....	34
1.6.4.2 Клопидогрель. <i>CYP2C19*17</i> и риск кровотечений.....	36
1.6.4.3 Клопидогрель. <i>CYP2C19*2, *3</i> и риск тромботических событий.....	37
1.7 Кровотечения на фоне двойной антитромбоцитарной терапии после реваскуляризации .....	41
Резюме .....	43
<b>Глава 2. Материалы и методы.....</b>	<b>45</b>
2.1 Дизайн исследования .....	45
2.1.1 Определение конечных точек исследования.....	47
2.1.1.1 Сбор данных на визитах .....	48
2.2 Исходные данные .....	49
2.3 Метод электрокардиографии .....	49
2.4 Метод эхокардиографии.....	50
2.5 Метод коронароангиографии.....	50
2.6 Медикаментозная терапия.....	52
2.6.1 Терапия сопутствующих заболеваний.....	53
2.7 Маркеры некроза миокарда.....	54
2.8 Период наблюдения .....	55
2.9 Генетический анализ: выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты, проведение полимеразной цепной реакции, анализ продуктов амплификации .....	56
2.10 Статистический анализ.....	56
Клинический пример .....	59
<b>Глава 3. Результаты.....</b>	<b>61</b>
3.1 Общая характеристика пациентов.....	61

3.2 Ассоциация полиморфизмов гена <i>CYP2C19</i> (аллели *2, *3) и частоты развития первичной конечной точки (смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда, инсульт) в течение 60 месяцев наблюдения .....	68
3.3 Связь полиморфизмов гена <i>CYP2C19</i> (аллели *2, *3) и частоты развития комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 месяцев наблюдения (вторичная конечная точка) .....	69
3.4 Связь полиморфизмов гена <i>CYP2C19</i> (аллели *2, *3) и частоты развития повторного инфаркта миокарда у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации в течение 12 и 60 месяцев (вторичная конечная точка)....	72
3.4.1 Повторный инфаркт миокарда через 12 месяцев наблюдения.....	72
3.4.2 Повторный инфаркт миокарда через 60 месяцев наблюдения.....	74
3.5 Связь полиморфизмов гена <i>CYP2C19</i> (аллель *17) и частоты развития кровотечений у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев (вторичная конечная точка).....	75
3.6 Предикторы смерти, не связанные с носительством аллелей гена <i>CYP2C19</i> , через 60 месяцев наблюдения .....	77
<b>Глава 4. Обсуждение полученных результатов .....</b>	<b>78</b>
Ограничения исследования .....	85
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>87</b>
Практические рекомендации .....	88
<b>Список сокращений .....</b>	<b>89</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>90</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти во всем мире. Около 7 млн человек умирают от ИБС ежегодно, что составляет 12,8 % от всех смертей [54]. Известно, что от 10 до 15 % пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) умирают в течение 2 лет [26, 117].

Реваскуляризация миокарда является краеугольным камнем в лечении больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST. Основой последующей медикаментозной терапии больных ОКС является профилактика возникновения и/или прогрессирования тромбообразования. Антиагрегантная терапия, сочетающая ацетилсалициловую кислоту с ингибитором P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов (и-P2Y<sub>12</sub>), позволяет профилактировать тромбоз коронарных артерий, предотвращая грозные ишемические события (ИМ, инсульт, смерть), способствует увеличению продолжительности жизни больных, перенесших ОКС [1, 2]. Первым из и-P2Y<sub>12</sub>, вошедшим в большинство клинических рекомендаций по ведению больных ОКС, стал клопидогрель. Позже в широкую кардиологическую практику вошли тикагрелор и прасутрель с более выраженным антиагрегантным действием по сравнению с клопидогрелем, которое оказалось сопряжено с повышением риска кровотечений у больных с ОКС и сопутствующей патологией, в старшей возрастной группе [171, 172].

Преимущество клопидогреля над ацетилсалициловой кислотой в профилактике ишемических событий у больных ОКС [173] и широкая доступность препарата в рутинной клинической практике создают предпосылки для его использования как в раннем, так и в отдаленном периоде после перенесенного ИМ с проведением реваскуляризации или без таковой у различных категорий пациентов.

Современные рекомендации по лечению пациентов с ИМ определяют применение клопидогреля: 1) для пациентов высокого и очень высокого рисков

кровотечений, 2) в стратегии деэскалационного подхода после краткосрочной терапии тикагрелором или прасутрелем, 3) в качестве продолжения монотерапии и-P2Y<sub>12</sub> после 12-месячного приема двойной терапии, как альтернативы ацетилсалициловой кислоты, 4) для пациентов с фибрилляцией предсердий [1, 2, 39, 165].

Клопидогрель является пролекарством, терапевтические эффекты которого проявляются после метаболизма в печени. Цитохромы печени, участвующие в формировании активного клопидогреля, синтезируются под контролем гена *CYP2C19*, полиморфизмы которого потенциально влияют на его основные антитромботические свойства: от приемлемого до низкого подавления функции тромбоцитов или, наоборот, избыточного подавления, что может приводить к повышению риска ишемических и геморрагических событий [13].

### **Степень разработанности темы диссертации**

На данный момент продолжают исследования, направленные на подбор оптимальной антиагрегантной терапии после реваскуляризации миокарда, предполагающие приемлемый баланс между рисками ишемических и геморрагических событий [75]. Деэскалационный подход изучается в целом ряде крупных исследований, а переход с тикагрелора и прасутреля на клопидогрель представляется наиболее предпочтительным [39, 173, 174].

Можно предполагать высокую частоту ишемических событий на терапии клопидогрелем у больных ОКС, имеющих особый генотип, приводящий к снижению образования активного метаболита клопидогреля. В обзорной статье Б.И. Кантемировой и соавт. проанализирована мировая научная литература, посвященная фармакогенетическим особенностям индивидуальной чувствительности к клопидогрелю, показана ассоциация полиморфизма гена *CYP2C19* с ишемическими событиями, тромбозом стента [7]. В исследовании «ПРОТОКОЛ», опубликованном Е.М. Зеленской и соавт., установлено, что у пациентов с генотипом \*2/\*17 достоверно чаще развивался тромбоз установленного стента в течение 30-дневного периода наблюдения [6].

В крупном метаанализе, включавшем 32 исследования и 42 016 пациентов, не было выявлено взаимосвязи между генетическим полиморфизмом *CYP2C19* и сердечно-сосудистыми событиями и кровотечениями на фоне терапии клопидогрелем при периодах наблюдения от 1 до 48 мес. (среднее  $13,3 \pm 10,2$  мес.) [80].

Недостаточно изучены полиморфизмы гена, ответственного за метаболизм клопидогреля, как предикторы его клинической эффективности в ближайшем и отдаленном периодах реваскуляризации у больных с ИМ, что явилось предпосылкой к проведению данного исследования.

### **Гипотеза исследования**

Клинические исходы у пациентов в течение 60 мес. наблюдения после реваскуляризации миокарда по поводу ИМ могут быть связаны с полиморфизмом гена *CYP2C19*.

### **Цель исследования**

Исследовать ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C19* с клиническими исходами у пациентов после успешной реваскуляризации миокарда по поводу острого ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на протяжении 60 мес. наблюдения.

### **Задачи исследования**

1. Оценить ассоциации полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) с частотой сердечно-сосудистых осложнений (комбинация событий: смерть от всех причин, повторный ИМ, инсульт) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 60 мес. наблюдения (комбинированная первичная конечная точка).
2. Оценить связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) с частотой сердечно-сосудистых осложнений (комбинация событий: сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт) у пациентов с ИМ после реваскуляризации

миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения (комбинированная вторичная конечная точка).

3. Оценить связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) с частотой развития повторного ИМ у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда через 12 и 60 мес. (вторичная конечная точка).
4. Оценить связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллель \*17) с частотой развития кровотечений у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. (вторичная конечная точка).
5. Выявить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, повторный ИМ, инсульт) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда через 60 мес. (вторичная конечная точка).

### **Научная новизна**

В ходе исследования на протяжении 60 мес. наблюдения:

- изучена ассоциация полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3, \*17), участвующего в метаболизме клопидогреля у пациентов после реваскуляризации по поводу ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, с клиническими исходами;
- изучены основные ишемические события (ИМ, инсульт, смерть, госпитализация) в раннем и отдаленном периодах наблюдения за больными с вариантами генетических последовательностей и ИМ после реваскуляризации миокарда;
- оценена связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллель \*17) и кровотечений как в раннем, так и отдаленном, 12-месячном периоде наблюдения у пациентов после реваскуляризации миокарда;
- выявлены предикторы развития и прогрессирования ишемических событий у пациентов после ИМ на основе полученных данных лабораторных исследований и клинического наблюдения.



Таким образом, впервые в России в течение 60-месячного периода наблюдения на большом клиническом материале пациентов с ИМ после успешной процедуры реваскуляризации оценена роль полиморфизмов гена *CYP2C19*.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате проведенного продленного исследования показана частота развития основных ишемических событий, в частности ИМ, инсульта, повторной реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин, а также частота кровотечений в течение первого года и на протяжении последующих 5 лет в зависимости от имеющегося генотипа пациентов с инфарктом миокарда.

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) носительства аллелей ассоциирован с повышенным риском ишемических осложнений в постинфарктном периоде на фоне терапии клопидогрелем, таким образом, иной и-P2Y<sub>12</sub> должен входить в состав двойной антитромбоцитарной терапии после реваскуляризации.

Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*17/\*17) носительства аллелей сопряжен с повышенным риском кровотечений в течение первого года в сочетании с факторами установленного риска (возраст, уровень креатинина, выбранный метод реваскуляризации – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) или аортокоронарное шунтирование (АКШ)).

Полученные данные способствуют внедрению генетического обследования на полиморфизм гена *CYP2C19* в отделениях интервенционной кардиологии, оказывающих помощь пациентам с острым инфарктом миокарда.

В дальнейшем исследования, сочетающие и генетический анализ, и определение остаточной активности тромбоцитов, могут способствовать определению оптимальной стратегии изначального выбора, длительности, безопасности и эффективности терапии клопидогрелем.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Анализ работ российских и зарубежных авторов по проблеме антиагрегантной терапии у пациентов с ИМ послужил методологической основой

в формировании гипотезы, цели и задач исследования. Комплексное обследование пациентов проведено на госпитальном этапе, включая стандартные параклинические обследования, исследование уровня тропонина, оценку коронарного русла, функции левого желудочка, а также определение полиморфизмов гена *CYP2C19*. Последующее наблюдение проводилось очно и дистанционно. Полученные данные обследования и наблюдения подвергались аналитическому, статистическому анализу.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) не связаны с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (смерти от всех причин, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 60 мес. наблюдения.
2. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, связан с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения.
3. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, ассоциирован с повышенным риском повторного ИМ у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда через 12 мес.
4. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*17/\*17) носительства аллелей, повышающих метаболизм клопидогреля, связан с риском развития кровотечений у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. терапии клопидогрелем лишь в сочетании с другими факторами.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

В основе диссертационной работы лежит материал обследования 363 пациентов с острым ИМ после успешно выполненных первичной ЧТКА со стентированием коронарных артерий или без стентирования либо АКШ. После

включения в исследование пациенты наблюдались в течение 5 лет. Полные клинические и лабораторные данные, а также исходы были получены в результате госпитального и далее амбулаторного наблюдения, телефонных опросов пациентов и данных регистра обязательного медицинского страхования Новосибирской области, непосредственно во время визитов в исследовательский центр.

Статистическая обработка проводилась современными статистическими методами. Достоверность различий между обеими группами оценивалась при помощи лог-ранк теста (log-rank test). Методом логистической регрессии оценивались значимость предикторов ишемических событий в течение 12 мес. Все различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Предикторы осложнений через 60 мес. определяли построением однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса для ковариат и генетического полиморфизма CYP450.

Достаточное число клинических наблюдений, использование высокоинформативных и современных методик, комплексный подход к научному анализу с применением актуальных методов статистической обработки и современного программного компьютерного обеспечения являются свидетельством высокой достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Сформулированные выводы данной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах и доложены на научных мероприятиях:

1. Гражданкин И.О., Байструков В.И., Кретов Е.И., Прохорихин А.А., Чернявский А.М. Влияние полиморфизмов гена *CYP2C19* на клинические исходы пациентов с инфарктом миокарда в течение 12-месячного периода наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(3):17-28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-3-17-28>
2. Гражданкин И.О., Байструков В.И., Кретов Е.И., Чернявский А.М. Клопидогрель в клинической практике при реваскуляризации миокарда: от истоков к последним рекомендациям. *Патология кровообращения и*

*кардиохирургия*. 2022;26(1):32-43. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2022-1-32-43>

3. Гражданкин И.О., Прохорихин А.А., Байструков В.И., Кретов Е.И., Чернявский А.М., Лукинов В.Л. Связь полиморфизмов гена *CYP2C19* и клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда в течение 60 месяцев наблюдения. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2023;27(4):64-76. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2023-4-64-76>
4. Влияние полиморфизма генов *CYP2C19* у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленный период. *Российский национальный конгресс кардиологов 2020*, 29 сентября – 1 октября 2020 г.
5. Связь полиморфизмов гена *CYP2C19* и клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда в течение 60 месяцев наблюдения. *Российский национальный конгресс кардиологов 2024*, 26–28 сентября 2024 г.

Апробация диссертации проведена на заседании Экспертного совета ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Протокол заседания Экспертного совета от 12.03.2024 № 18.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием клинического материала и методов исследования, глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста. Указатель литературы содержит 16 отечественных и 169 зарубежных источников. Работа проиллюстрирована 8 таблицами и 10 рисунками.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1 Современное состояние проблемы ишемической болезни сердца и ее обострения

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и инвалидизации в Европе и Северной Америке [26, 117, 125, 141, 159, 161].

ОКС часто становится первым проявлением сердечно-сосудистой патологии. Согласно национальной статистике 57 стран, входящих в Европейское общество кардиологии, ежегодно у 5,8 млн человек сердечно-сосудистое заболевание манифестирует ишемической болезнью, что составляет 293,3 [межквартильный размах 195,8–529,5] на 100 000 населения. В 2019 г. на этой территории сердечно-сосудистая патология стала причиной смерти 2 200 000 женщин и 1 900 000 мужчин, что составило 38 и 44 % всех смертей среди женщин и мужчин соответственно [168].

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти населения России (вклад в общую смертность – 57 %). Так, в 2017 г. указанные патологии составили 6399 случаев на 100 000 населения, при этом ежегодно выявляется до 2 500 000 новых случаев. Показатели смертности от сердечно-сосудистых причин в России входят в число самых высоких в мире. Коэффициент смертности (число умерших на 100 000 населения соответствующего пола) от болезней системы кровообращения составил в 2017 г. более 230, тогда как в развитых европейских странах он ниже в 4 раза [3].

По данным С.А. Бойцова и соавт., в сравнении с США смертность от всех форм ИБС в России очень высока: в возрастной группе от 30 лет в 2,6 раза выше у мужчин и в 2,2 раза – у женщин; в возрастной группе от 50 лет превышение сохраняется практически на том же уровне: в 2,5 и 2,2 раза выше соответственно, а в группе относительно молодых умерших (30–49 лет) оно возрастает до 5,6 раза у мужчин и, напротив, снижается до 1,6 раза у женщин [3].

В различных странах, относящихся к Европейскому обществу кардиологии, относительная частота случаев ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST уменьшается и увеличивается соответственно [1, 2, 32, 54, 154, 166, 176].

Следует отметить, что у пациентов с ОКС с подъемом ST внутрибольничная летальность, по разным регистрам стран Европы, Америки, различается от 1,8 до 14,2 %, что напрямую зависит от времени с начала симптомов до проведенной реваскуляризации [39]. В России также имеется неоднородность данных по летальности, однако внедрение федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в некоторых регионах дает положительную тенденцию в снижении госпитальной летальности от ИМ до 8 %, преимущественно за счет категории пациентов с ИМ с подъемом ST [12].

Инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС без подъема ST имеет преимущества и не вызывает сомнений в сравнении с неинвазивной терапией. Однако ранняя и отсроченная инвазивная стратегия при ОКС без подъема ST показывает сходные результаты по влиянию на ранние и отсроченные твердые конечные точки, по данным метаанализов крупных исследований [30].

В различных регионах стран как Европейского общества кардиологов, так и Северной Америки 30-дневная летальность и частота повторных госпитализаций у пациентов с перенесенным ИМ неоднородны [95]. Понимание причин такой неоднородности может послужить ключом к разрешению проблемы осложнений отдаленного периода после ИМ. Так, например, доступность медицинской помощи может отличаться в городской и сельской местности, что отражается в различиях показателей сердечно-сосудистой смертности [16, 51].

В последние десятилетия по всему миру появился тренд к увеличению возраста пациентов, поступающих с ОКС с подъемом ST [141, 161]. Возрастная категория больных нередко имеет слабо выраженную клиническую симптоматику, чем объясняется их более позднее поступление в стационар и начало ранней реперфузионной терапии: тромболитическая или первичная ЧТКА. Сопутствующая патология, в том числе сахарный диабет (СД) и поражение почек, значительно усложняет назначение базисной терапии, а также терапии осложнений. Более того, низкая частота набора в международные исследования возрастных пациентов затрудняет выбор той или иной стратегии лечения; препараты, доказавшие преимущество в более молодых группах больных, часто имеют относительные или

абсолютные противопоказания у пожилых [20, 21, 146]. Однако недавние исследования показали эффективность инвазивной стратегии в лечении пожилых пациентов с ОКС без подъема ST в профилактике ИМ, но не смерти [167].

Современной тенденцией стало увеличение количества пациентов с СД [148]. По данным разных авторов, частота варьирует от 23 до 30 % от всех поступающих с ОКС с подъемом ST [137]. Гипергликемия при поступлении ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, высоким риском смерти в ранний и отдаленный периоды ИМ. Лица с СД в сравнении с пациентами без диабета имеют значительно худший уровень кровотока в инфаркт-связанной артерии после выполнения первичной ЧТКА или тромболизиса [135]. Так же как и возрастные пациенты, больные с СД часто поступают позднее, имея более стертую клиническую симптоматику.

Одной из проблем является лечение пациентов с нарушенной функцией почек. Больные, находящиеся на диализе или имеющие IV–V стадии хронической болезни почек, имеют неприемлемо высокую частоту внутрибольничной смертности – от 11 до 30 %. По данным различных регистров, эти категории пациентов не получают вовремя реперфузионную терапию (тромболитическую или первичную ЧТКА), а также антитромботическую, включающую ацетилсалициловую кислоту, и-P2Y<sub>12</sub>, антикоагулянт. Нужно отметить, что «традиционная» стратегия лечения пациентов связана с высоким риском геморрагических осложнений [177].

При этом следует признать, что перечисленные «проблемные» группы больных: пожилые, с СД, с патологией функции почек, получающие неадекватную терапию, – в большей степени выигрывают от ранней инвазивной стратегии, то есть от ранней реперфузии, раннего восстановления кровотока. Данный подход характеризуется лучшей выживаемостью в ранний и отдаленный периоды ИМ в сравнении с теми же пациентами без инвазивной стратегии [16].

В современной медицине индивидуальный подход к лечению и профилактике заболеваний возможен с учетом генетических особенностей каждого пациента. В России проведено несколько исследований, в которых показаны

ассоциации определенных генов с риском развития ИМ [10], а также возможность прогнозировать течение заболевания после реваскуляризации по поводу инфаркта миокарда [11].

Интересные данные 10-летнего наблюдения датского национального регистра опубликованы P.G. Thrane и соавт. в Journal of the American College of Cardiology. Пациенты, получающие современную рекомендованную терапию после первичной ЧТКА по поводу ОКС с подъемом ST, выжившие в первые 90 дней, имели 10-летнюю смертность лишь на 2 % выше в сравнении с общей популяцией. Тем самым была подчеркнута главенствующая роль следования имеющимся международным рекомендациям в лечении пациентов с острым коронарным синдромом [156].

## **1.2 Терминология острого коронарного синдрома**

Термин «острый коронарный синдром» (ОКС) был выбран для обозначения обострения ИБС. В 2001 г. экспертами Всероссийского научного общества кардиологов было принято определение ОКС и нестабильной стенокардии: «Острый коронарный синдром – термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию. Включает в себя понятия острый инфаркт миокарда, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST электрокардиограммы, инфаркт миокарда, диагностированный по изменениям ферментов, по другим биомаркерам, по поздним электрокардиографическим признакам, и нестабильную стенокардию». Развитие современных методов лечения пациентов с острой ишемией миокарда поставило необходимость введения общепринятого термина для более раннего и успешного лечения данного состояния.

При первичной записи электрокардиограммы (ЭКГ), первом контакте медперсонала и пациента, имеющего признаки острой ишемии миокарда, возможно предположить характер поражения коронарного русла. Так, при наличии на ЭКГ признаков подъема сегмента ST над изолинией в высокой степени вероятна



тромботическая окклюзия артерии, другие же изменения на ЭКГ, такие как депрессия ST, изменения T, обычно не сопровождаются полной окклюзией пораженной артерии. Наиболее успешным методом лечения таких пациентов является быстрое восстановление коронарного кровотока окклюзированной артерии. Раннее проведение тромболитической терапии значительно увеличивает выживаемость пациентов, снижает внутрибольничную, 30-дневную и годовую летальность от ИМ с подъемом ST. Если ранее тромболитическая терапия являлась золотым стандартом в лечении таких больных, то на данный момент предпочтение отдано первичной ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии. Быстрое восстановление кровотока в большинстве клинических случаев значительно повышает шансы на выживание у большинства пациентов с ОКС с подъемом ST, снижая риск геморрагических осложнений, сопряженных с антикоагулянтной терапией [1, 2].

ИМ – патологическое состояние гибели кардиомиоцитов вследствие продолжительной ишемии. Обычно в течение 20 мин от начала ишемии развиваются патологические изменения в клетках [86]. Полный некроз кардиомиоцитов наступает через 2–4 ч, иногда и больше, после начала развития в зоне ишемии, это время варьирует в зависимости от присутствия коллатерального кровотока в зоне инфарктирования, постоянства или персистенции окклюзирования артерии, прекондиционирования, различной чувствительности клеток к недостатку кислорода. Процесс заживления зоны ИМ составляет 5–6 недель [158]. Ранняя реперфузия может изменять макро- и микроскопические изменения в миокарде, а также сроки заживления.

Существует несколько методов диагностики ИМ:

- биомаркеры некроза миокарда (МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), тропонины T и I);
- электрокардиографический признак – патологический зубец Q;
- нарушение сегментной сократимости миокарда по данным визуализирующих методов;
- окклюзия коронарной артерии по данным коронарографии.

В международном документе «Четвертое определение инфаркта миокарда» (Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction) утвержден термин ИМ как сочетание критериев и клинической ситуации, предполагающей наличие некроза миокарда: определение повышения или снижения сердечных маркеров некроза, предпочтительно сердечного тропонина, выше 99-го перцентиля в сочетании с одним из следующих критериев:

- симптомы ишемии миокарда;
- новые или предположительно новые значимые изменения сегмента ST: зубец Т или полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- признаки потери жизнеспособности миокарда по данным визуализирующих методов или появление новых зон нарушенного кинеза миокарда;
- выявление признаков тромбоза коронарных артерий по данным ангиографии или аутопсии.

В критерии также входят состояния, сопряженные с оперативным лечением: АКШ и ЧТКА, а также со смертью пациента, имевшего клинические признаки, характерные для ишемии миокарда [157].

Современная классификация включает в себя пять типов ИМ [98, 157]. В клинической практике стационарного лечения чаще приходится сталкиваться с 1-м и 2-м типами, но в учреждениях с высокой хирургической активностью 4-й и 5-й типы также в высшей степени актуальны. Если остановиться на 2-м типе ИМ, то следует признать небольшие знания в этой области: большинство крупных международных исследований и соответственно последующих рекомендаций по лечению не включают пациентов с сопутствующей патологией или «неклассическим» течением ИМ. Нередко выбор тактики лечения и медикаментозного сопровождения затруднительны, основаны на опыте кардиолога, и поэтому нет однородности терапевтической стратегии в различных медицинских центрах даже на территории одной страны.

Первый же тип ИМ является классическим вариантом в широком понимании. Большинство исследований и рекомендаций направлено именно на данный тип, и

устоявшиеся электрокардиографические критерии ишемии и инфаркта миокарда относятся прежде всего к нему.

Термин ОКС с подъемом ST отражает состояние ишемии, которое характеризуется определенными электрокардиографическими признаками:

- вновь выявленное повышение ST в точке J в двух последующих отведениях не менее 0,1 mV во всех отведениях, кроме V2–V3, где подъем должен составлять не менее 0,2 mV у мужчин старше 40 лет, не менее 0,25 mV у мужчин младше 40 лет и не менее 0,15 mV у женщин [1, 2].

Электрокардиографическими критериями перенесенного ИМ являются:

- любой зубец Q в отведениях V2–V3 не менее 0,02 с или QS в V2–V3;
- Q-зубец не менее 0,03 с и глубиной не менее 0,1 mV или QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V4–V6 в двух отведениях, характеризующих одну зону (I, aVL; V1–V6; II, III, aVF, V7–V9);
- R-зубец не менее 0,04 mV и R/S не менее 1 в сочетании с положительным зубцом T в условиях отсутствия нарушения проводимости [157].

В октябре 2023 г. Канадским сердечно-сосудистым обществом предложена новая классификация ИМ по стадиям, отражающим степень повреждения миокарда в зоне некроза от минимальной до последней, геморрагической стадии некроза, предшествующей механическому повреждению миокарда. Подобная стадийность предполагает различные подходы в лечении, что потребует новых клинических исследований [100].

### **1.3 Маркеры некроза миокарда**

На данный момент существует несколько биохимических маркеров некроза миокарда, на основании динамических изменений которых выставляется окончательный диагноз некроза или инфаркта миокарда. Под динамическим изменением понимается повышение и дальнейшее снижение уровня концентрации в плазме крови выше референсных значений. Обязательное определение маркеров некроза миокарда является неотъемлемой частью лечения пациентов с острым коронарным синдромом [1, 2].

Креатинфосфокиназа и ее MB-фракция обладают меньшими чувствительностью и специфичностью, чем сердечные тропонины [157]. Развитие технологий привело к более точной диагностике уровня минимального повышения в плазме крови тропонина. Таким образом, в широкую клиническую практику внедрено использование высокочувствительного тропонина [157]. Следует отметить, что повышение уровня маркеров некроза миокарда является не только подтверждением клинического диагноза ИМ, но и прогностическим фактором в раннем или отдаленном постинфарктном периоде [27, 109, 118].

Роль высокочувствительного тропонина достаточно четко определена в лечении пациентов с ОКС без подъема ST: повышенный уровень ассоциирован с отрицательным прогнозом ишемических осложнений в раннем и отсроченном периодах [52, 61, 65, 73, 122, 138]. На основании этого выстраивается модель лечения таких пациентов: чем раньше выявляется повышенный уровень тропонина, тем быстрее больной направляется на инвазивное лечение.

То, каково будет значение тропонина для тактики лечения пациентов с ОКС с подъемом ST, покажут новые исследования и реальная клиническая практика. Как бы то ни было, но тактические подходы в лечении больных ОКС с подъемом ST основаны на клинической картине и электрокардиографических критериях субэпикардального повреждения миокарда, а также проявлений левожелудочковой недостаточности и жизнеопасных аритмий [1, 2].

#### **1.4 Начальный диагноз и первичная тактика лечения острого коронарного синдрома**

Основой успеха в лечении пациентов с ОКС является рабочий клинический диагноз. Первичный контакт чаще осуществляют сотрудники скорой помощи. Обычно он основан на клинике боли в груди, достаточно выраженной, продолжительностью более 20 мин. Боль носит индивидуальный характер, часто давящий, жгучий или колющий с иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть, сопровождающийся потливостью, тошнотой или рвотой. Данная клиническая симптоматика указывает на вероятный коронарный диагноз, что

требует незамедлительной записи ЭКГ. Электрокардиографические данные разделяют пациентов на две большие группы: с подъемом ST и без подъема ST.

В случае наличия на записанной ЭКГ признаков субэпикардального повреждения (подъема сегмента ST) выбирается та или иная стратегия, применимая в конкретной ситуации и определенном регионе, согласно существующим инструкциям. Целью лечения является наиболее ранняя реперфузия, которая достигается двумя основными способами: фармакологическим – тромболитическая терапия (догоспитальный тромболизис или в стационаре) и механическим – первичная ЧТКА. Пациентам с клиникой ОКС с подъемом ST в течение 12 ч от начала симптомов реперфузионная терапия должна быть назначена так быстро, насколько это возможно [1, 2, 39].

Тромболитическая терапия – первая исторически доступная терапия, направленная на восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии, преимущества которой хорошо известны [61]. Данная терапия характеризуется простотой и скоростью введения, что позволяет использовать ее на этапе скорой помощи, это так называемый догоспитальный тромболизис. Однако тромболитическая терапия имеет и недостатки: высокий риск геморрагических осложнений, включая инсульт; восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии достигается лишь в 60 % случаев, несмотря на электрокардиографический успех в резолюции повышения ST [60].

Первичная ЧТКА определяется как экстренное чрескожное катетерное вмешательство по поводу ОКС с подъемом ST без ранее проведенной тромболитической терапии, является предпочтительным методом реперфузии у пациентов с данной патологией [1, 2, 39].

Важнейшими условиями для проведения интервенционного вмешательства являются большой опыт выполняющей его команды, которая включает интервенционного кардиолога, кардиолога, анестезиолога, средний медицинский персонал, а также наличие хирургической поддержки. В ранее проведенных клинических исследованиях были показаны преимущества первичной ЧТКА над госпитальным тромболизисом [23, 83, 93, 184]. Стоит отметить, что преимущество

первичной ЧТКА снижается, и далее процедура проигрывает при задержке в выполнении ЧТКА более 120 мин перед ранней тромболитической терапией [87, 89, 131].

Задержки в проведении реваскуляризации принято делить на связанные с пациентом (позднее обращение) и связанные с системой оказания помощи: установка диагноза, временные возможности доставки пациента в стационар, а также скорость выполнения первичной ЧТКА в катетеризационной лаборатории. Целью социума является снижение всех задержек при помощи информирования населения, лучшей организации медицинской помощи и обучения навыкам специалистов, участвующих в лечении пациентов с острым коронарным синдромом [1, 2, 39].

В случаях ОКС, когда по данным электрокардиографии не выявлен подъем ST, устанавливается диагноз ОКС без подъема ST. Тактика лечения принципиально зависит от дальнейшего клинического течения заболевания. При рецидивировании болевого синдрома, наличии жизнеугрожающих аритмий или проявлений левожелудочковой недостаточности тактика раннего инвазивного лечения (коронарография и срочная реваскуляризация) наиболее предпочтительна и строго рекомендована [1, 2, 39]. В прочих случаях инвазивная стратегия определяется набором сопутствующих факторов, таких как почечная недостаточность, СД, возраст и прочие. Повышение выше референсного уровня тропонина (Т или I) – независимый фактор риска будущих неблагоприятных событий [2, 39]. Повышение и последующее снижение уровня тропонина является критерием некроза миокарда и позволяет уточнить диагноз ОКС без подъема ST до ИМ (чаще без формирования зубца Q на ЭКГ) или нестабильной стенокардии [1, 2, 39].

Многососудистое поражение, протяженность поражения коронарного русла, оцененные по шкале SYNTAX, связаны с неблагоприятным течением острого ИМ в госпитальном периоде [15].

## 1.5 Осложнения инфаркта миокарда

Дисфункция миокарда наиболее часто развивается в острую или подострую стадии ИМ и является результатом ишемического повреждения сердечной мышцы. Лишь ранняя реперфузионная терапия способствует восстановлению функции левого желудочка. Запускающееся в раннюю фазу ремоделирование миокарда прогрессирует в первые 6 мес., что приводит сначала к острой, а далее хронической сердечной недостаточности. Острая левожелудочковая недостаточность дифференцируется по классам Killip, которые отражают застой по малому кругу кровообращения [1, 2, 39].

Гипотензия и кардиогенный шок – крайние проявления острой дисфункции миокарда как левого, так и правого желудочков. Кардиогенный шок, являющийся осложнением в 6–10 % всех случаев, – лидирующая причина смерти пациентов, внутрибольничная летальность при этом составляет не менее 50 % [116]. Гемодинамическая поддержка и ранняя реперфузия остаются единственными способами борьбы с самим шоком и его осложнениями [1, 2, 37]. К сожалению, надежда на механическую поддержку кровообращения (в частности экстракорпоральную мембранную оксигенацию) не приводит к снижению смертности у больных с развившимся кардиогенным шоком [155].

Механические осложнения ИМ включают в себя наружные и внутренние разрывы миокарда: разрыв свободной стенки левого желудочка, разрыв межжелудочковой перегородки и отрыв хорд митрального клапана [1, 2, 39]. Данные состояния характеризуются развитием острой левожелудочковой недостаточности и ассоциированы с крайне высоким риском смерти. Раннее хирургическое лечение, АКШ и устранение механических дефектов – единственный способ справиться с имеющимся осложнением [57, 66, 180].

### 1.5.1 Аритмии во время и после инфаркта миокарда

Различные аритмии часто осложняют течение ИМ в острую стадию, а также могут развиваться и прогрессировать в отдаленном периоде [1, 2, 39]. Аритмии, возникающие во время реперфузии, вызваны различными состояниями, такими как

ишемия миокарда, структурное и молекулярное ремоделирование, нарушение автономной иннервации, гипоксемия, электролитный дисбаланс, а также метаболическими нарушениями. В то же время в основе аритмий острой стадии ИМ лежат как ишемическое повреждение, так и снижение сократительной способности миокарда, что влечет за собой увеличение риска смерти [24, 36, 78].

### 1.5.2 Брадиаритмии

Синусовая брадикардия – часто встречающееся осложнение, особенно нижнего ИМ. Аритмия может возникать вследствие ишемии синусового узла при поражении артерии синусового узла, а также как побочный эффект терапии опиоидами или  $\beta$ -блокаторами и антагонистами кальция.

Атриовентрикулярные блокады также ассоциированы с нижним ИМ, поражением артерии атриовентрикулярного узла или медикаментозным воздействием. Если атриовентрикулярная блокада 1-й степени не требует дополнительного лечения, то при 2-й степени Мобитц 1 или 2 она может приводить к гемодинамическим последствиям, что требует либо отмены терапии, замедляющей проводимость ( $\beta$ -блокаторы, антагонисты кальция, дигоксин, антиаритмики), либо введения атропина или установки временного электрокардиостимулятора [1, 2].

При нижнем ИМ поражение атриовентрикулярного соединения происходит чаще над пучком Гиса. При этом частота желудочковых сокращений превышает 40 в минуту, на ЭКГ узкий комплекс QRS. При переднем ИМ, вовлечении межжелудочковой перегородки поражение находится ниже атриовентрикулярного узла. Частота сердечных сокращений низкая, на ЭКГ комплекс QRS расширен.

Данное осложнение переднего ИМ значительно увеличивает летальность – до 80 %. Нарушение внутрижелудочковой проводимости при переднем ИМ является определенным маркером массивного поражения миокарда, снижения насосной функции сердца.

Большая часть атриовентрикулярных блокад разрешается на фоне терапии в ранний период ИМ; при сохранении нарушений атриовентрикулярной



проводимости более 14 сут. от начала ИМ требуется решение вопроса об имплантации постоянного электрокардиостимулятора [1, 2, 39, 69].

### **1.5.3 Желудочковые аритмии**

Желудочковая экстрасистолия – частое осложнение первых дней ИМ. На данный момент дискуссионна ее роль в развитии фибрилляции желудочков. При отсутствии клиники сердечной недостаточности специального лечения не требуется.

Желудочковая тахикардия при ИМ характеризуется частотой желудочковых сокращений более 120 в минуту. При устойчивых пароксизмах состояние приводит к гипотонии и сердечной недостаточности, а также переходит в фибрилляцию желудочков. Таким образом, устойчивые и гемодинамически значимые пароксизмы тахикардии требуют лечения: введения антиаритмиков или электрической кардиоверсии [181]. Последняя – быстрый и надежный способ прекращения аритмии; амиодарон – наиболее безопасный антиаритмик с отсутствием выраженного проаритмического эффекта, особенно у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [79].

Одной из фатальных желудочковых аритмий является фибрилляция желудочков. Чаще она развивается в первые часы острого ИМ, что влечет за собой высокую догоспитальную летальность, а также риск смерти при первичном контакте с медицинской службой. Проведение своевременной дефибрилляции сердца и сердечно-легочной реанимации на всех этапах оказания медицинской помощи, а также наиболее ранняя реваскуляризация пациентов, выживших после остановки сердца, является основной стратегией оказания помощи при фибрилляции желудочков [53, 130, 183].

### **1.5.4 Наджелудочковые аритмии**

Наджелудочковые аритмии: предсердная экстрасистолия, пароксизмальная предсердная или узловая тахикардия – достаточно редки в острую фазу ИМ, хорошо переносятся, часто купируются самостоятельно, в редких случаях при плохой переносимости выполняется электрическая кардиоверсия.

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающаяся наджелудочковая аритмия. От 6 до 28 % случаев ИМ осложняются ФП, что ассоциируется со сниженной систолической функцией сердца и сердечной недостаточностью [36].

Нередко ФП хорошо переносится пациентами и не приводит к нарушениям гемодинамики, что не требует специфического лечения: восстановления синусового ритма или пульсурежающей терапии, за исключением терапии антикоагулянтными препаратами.

Известно, что у пациентов после ИМ развитие ФП является независимым предиктором неблагоприятных событий, как тромбоэмболических, так и не связанных с эмболией [1, 2, 19, 39, 46, 59, 62, 75, 76, 81, 96, 107, 123, 129, 149].

Ранняя диагностика ФП может помочь в выборе тактики лечения: контроля ритма или частоты, а также антикоагулянтной терапии, часто требуется назначение тройной или двойной антитромботической терапии – орального антикоагулянта в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Однако ФП часто имеет интермиттирующее и асимптомное течение, поэтому клинический диагноз часто плохо отражает истинное течение аритмии [17, 136]. Убедительные данные, отражающие истинное количество эпизодов аритмии, а также ее возможные предикторы после ИМ, на данный момент ограничены.

Развитие ФП является частым осложнением острого ИМ и постинфарктного периода. Наличие пароксизмов аритмии – независимый предиктор неблагоприятных исходов [84, 88, 134, 185]. Очевидно, что профилактика ФП первостепенна в лечении пациентов после ИМ. Комплекс сложных патофизиологических механизмов, определяющих развитие аритмии, не позволяет решить поставленную перед врачом задачу [150]. На данный момент нет определенных данных о различиях в причинах летальности между группами пациентов с ФП и без нее [106, 160]. Также на основании лишь одного исследования показана взаимосвязь между развитием повторного ИМ у пациентов с постинфарктной фибрилляцией предсердий [132].

В крупном анализе, включающем 89 703 пациента из национального регистра, C.N. Bang и соавт. установили, что впервые выявленная ФП в постинфарктном периоде достоверно является независимым предиктором как сердечно-сосудистой, так не сердечно-сосудистой смерти, реинфаркта миокарда, инсульта и системной эмболии [28].

По сообщениям различных авторов, частота ФП после развития ИМ варьирует от 5 до 18 %. Однако данные исследования CARISMA, основанные на использовании имплантируемого сердечного монитора, выявили большую частоту эпизодов аритмии у пациентов после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ. Такие результаты оказались возможными и внушающими больше доверия, так как постоянное мониторирование ритма позволяет идентифицировать аритмию, не имеющую клинических проявлений. Основными выводами исследования были: увеличение в течение года частоты эпизодов ФП после ИМ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ; использование имплантируемого сердечного монитора позволило выявить в 4 раза больше эпизодов аритмии, чем это было показано в предыдущих работах; только в 21 % случаев имелись симптомы аритмии; новые эпизоды ФП длительностью более 30 с повышают риск неблагоприятных событий [36].

Сложной и неразрешенной проблемой остается ведение пациентов с ФП после ИМ. Такие больные *a priori* имеют высокий риск инсульта, что требует назначения антикоагулянтной терапии к имеющейся двойной антитромбоцитарной терапии. В 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST была предложена схема, перешедшая и в рекомендации 2023 г., а также российские рекомендации о сроках назначения тройной антитромботической терапии на 1 и 6 мес. в соответствии с риском кровотечения по шкале HAS-BLED [1, 2, 39]. Такая схема предполагает отмену одного из антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля) по прошествии указанных сроков от начала развития инфаркта миокарда.

В настоящее время серия работ, начиная с исследования WOEST, позволяет сделать предположение о том, что исключение из тройной терапии ацетилсалициловой кислоты не будет приводить к повышению числа ишемических

событий, связанных с обострением ИБС или тромбозом стента [55]. Другое крупное исследование, также являющееся первым с использованием не-витамино-К-зависимого антикоагулянта ривароксабана, выявило сходную безопасность группы терапии ривароксабаном и клопидогрелем против «классической» трехкомпонентной терапии двумя антиагрегантами и варфарином [67]. При этом оценивать эффективность «двойной комбинации» препаратов в редуцированных дозах или без ацетилсалициловой кислоты в профилактике ишемических событий не предполагалось.

В исследовании дабигатрана у пациентов с ФП после ЧТКА (REDUAL) двойная терапия (дабигатран в сочетании с и-P2Y<sub>12</sub>) приводила к снижению количества кровотечений, при этом эффективность профилактики тромбоэмболических осложнений была не хуже, чем при «классической» комбинации ацетилсалициловой кислоты, варфарина и и-P2Y<sub>12</sub> [40]. Завершившиеся исследования с апиксабаном (AUGUSTUS) [105] и эдоксабаном (ENTRUST-AF PCI) [170] у больных, нуждающихся в антитромботической терапии по поводу ФП, ИМ или ЧТКА, также показали эффективность «новых» антикоагулянтов, прежде всего в снижении количества геморрагических осложнений.

Таким образом, успех терапии пациентов с ИМ будет зависеть от своевременной диагностики развивающихся аритмий сердца и соответствующей антиаритмической, а также профилактической терапии системных эмболий.

## **1.6 Медикаментозное лечение пациентов с инфарктом миокарда**

Медикаментозная терапия пациентов, перенесших ИМ, преследует несколько задач:

- профилактику непосредственных осложнений инфаркта, включающих в себя тахикардию, развитие и/или прогрессирование сердечной недостаточности;
- профилактику повторных тромботических осложнений, таких как повторный ИМ и ишемический инсульт.

Решение указанных задач посредством назначения препаратов в сочетании с реваскуляризацией миокарда определяет глобальную стратегию профилактики преждевременной смертности после острого ишемического события.

### **1.6.1 Профилактика непосредственных осложнений инфаркта, включающих тахикардии, развитие и/или прогрессирование сердечной недостаточности, а также атеросклероза**

Бета-блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) являются основой терапии пациентов с ИМ. Через подавление симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем опосредуются основные эффекты их терапии соответственно. Выраженность профилактического лечения обратно пропорциональна ФВ ЛЖ. В большинстве современных рекомендаций различных кардиологических обществ снижение ФВ ЛЖ до уровня менее 40 % у пациентов после ИМ является абсолютным показанием для назначения и  $\beta$ -блокаторов, и и-АПФ. В данной категории больных рекомендации носят строгий характер: класс I и уровень доказательств A [1, 2, 22, 39, 43, 49, 68, 70, 74, 178].

Пациентам с ФВ ЛЖ более 40 % также возможно проведение указанной терапии. Однако стоит признать, что результаты исследований для данной категории больных разнородны: от эффективности терапии до нейтрального эффекта [1, 2, 18, 29, 45, 50, 179]. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы требует значительной интенсификации в случаях низкой ФВ ЛЖ, то есть 40 % и менее, с целью предотвращения прогрессирования ремоделирования миокарда левого желудочка. Приостановка постинфарктных изменений геометрии левого желудочка ассоциирована со снижением летальности, смертности, госпитализации и клинической выраженности явлений сердечной недостаточности. Помимо упомянутых выше двух классов препаратов, блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон) также являются основой терапии в условиях низкой сократительной способности миокарда [1, 2, 39, 153].

Атеросклероз, лежащий в основе обострения хронической ИБС, является основной мишенью вторичной профилактики. Предотвращение прогрессирования атеросклероза и, следовательно, его тромботических осложнений – важнейшая задача в лечении пациентов с ИМ. Начиная с первых дней болезни и далее на неопределенный срок, вплоть до последних дней жизни пациента, терапия липидснижающими препаратами, в частности статинами, и есть основа медикаментозного лечения [41, 94, 124]. Класс и уровень доказательств наивысший во всех известных рекомендациях по лечению пациентов с ОКС с подъемом или без подъема ST [1, 2, 39]. При этом следует отметить, что эффективность поддержания низкого уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после перенесенного ОКС показана во всех возрастных группах [90]. Раннее назначение статинов в высоких дозах в комбинациях с другими липидснижающими препаратами имеет задачу достижения целевых и ниже значений ЛПНП с целью профилактики повторных ишемических событий [99].

Два доступных в клинической практике статина (розувастатин и аторвастатин) имеют сходную эффективность в предотвращении неблагоприятных событий во вторичной профилактике, однако риск развития СД несколько выше на фоне терапии розувастатином [102].

### **1.6.2 Профилактика повторных тромботических осложнений**

Антикоагулянтная терапия является неотъемлемой частью антитромботической терапии ОКС [1, 2, 39]. Нефракционированный гепарин сохранил лидерство среди антикоагулянтов, начиная с эпохи тромболитической терапии. Первичная ЧТКА требует адекватного подавления коагуляции, что возможно достичь на фоне терапии нефракционированным гепарином с контролем активированного времени свертывания (activated clotting time, АСТ). Другие антикоагулянты, реже применяющиеся в клинической практике во время первичной ЧТКА, такие как бивалирудин и эноксапарин, имеют свою нишу. Например, для пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией

бивалирудин является препаратом выбора, а для больных, находящихся на не-витаминок-зависимых антикоагулянтах, – эноксапарин.

Несмотря на то, что эноксапарин имеет определенную доказательную базу (исследования ATOLL, STEEPLE) при первичной ЧТКА, препарат не получил популярности в использовании [119, 120]. Бивалирудин из-за высокой стоимости также сравнительно нечасто применяется на практике. Более того, полученные данные крупных исследований (HEAT-PPCI, EUROMAX) не подтвердили преимуществ бивалирудина над монотерапией гепарином [142, 151, 152]. Продолжительность антикоагулянтной терапии при неосложненном течении ИМ и успешном выполнении первичной ЧТКА обычно ограничивается завершением процедуры или ближайшим временем после нее; при отсутствии признаков внутрисердечных тромбов или фибрилляции – трепетания предсердий данная терапия редко продолжается более рекомендованных 8 дней от начала [1, 2, 39].

Пациенты, подвергшиеся фармакологической или механической реперфузии, должны получать медикаментозную терапию, включающую комбинацию ацетилсалициловой кислоты, и-P2Y<sub>12</sub> и парентерального антикоагулянта [1, 2, 39]. После установки рабочего диагноза ОКС с подъемом ST больные при отсутствии противопоказаний должны получить терапию ацетилсалициловой кислотой и и-P2Y<sub>12</sub> как можно раньше. Данная стратегия раннего назначения двойной антиагрегантной терапии на данный момент не имеет под собой доказательств, кроме логично выстроенного фармакокинетического и фармакодинамического заключения. Так, в проведенном специально спланированном исследовании ATLANTIC тикагрелор, назначенный на догоспитальном этапе, не показал преимуществ в снижении основных ишемических конечных точек в сравнении с госпитальным назначением [121]. Предыдущие исследования с клопидогрелем выявили преимущество более раннего назначения препарата, но эти работы не ставили целью определение временного интервала.

Двойная антитромботическая терапия начинается с нагрузочной дозы ацетилсалициловой кислоты (150–300 мг) и нагрузки блокатором рецепторов

аденозиндифосфата (тикагрелор 180 мг, или прасугрель 60 мг, или клопидогрель 600 мг). В исследованиях PLATO и TRILOGY, TRITON-TIMI 38 были показаны соответственно преимущества тикагрелора и прасугреля над клопидогрелем в снижении конечных точек (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) при сходном или повышенном риске кровотечений [172]. Поэтому в рекомендациях для первичной ЧТКА тикагрелор и прасугрель имеют более предпочтительное место в сравнении с клопидогрелем [164].

Далее при отсутствии противопоказаний как минимум на 1 год продолжается двойная терапия ацетилсалициловой кислотой (80–150 мг) и блокатором рецепторов аденозиндифосфата (тикагрелор 90 мг 2 раза в день, или прасугрель 10 мг, или клопидогрель 75 мг 1 раз в день) [1, 2, 39].

Нацеленность на пролонгирование двойной антитромботической терапии более 1 года появилась из анализов крупных регистровых исследований. В работах DAPT и PEGASUS-TIMI 54, в которых продолжена двойная терапия более чем на 12 мес., показано снижение риска ишемических событий у пациентов с острым коронарным синдромом [38, 58, 103].

### **1.6.3 Современные тенденции в антитромботической терапии пациентов с острым коронарным синдромом после реваскуляризации**

Агрессивная антиагрегантная терапия приводит к значимому снижению ишемических осложнений ценой повышения количества геморрагических у пациентов с ОКС. Геморрагические осложнения представлены от незначительных петехий до «чувствительных» для больного и клинически значимых, приводящих к госпитализации и инвалидизации, вплоть до летальных. С одной стороны, мощные тикагрелор и прасугрель обеспечивают профилактику тромбозов, с другой стороны, увеличивают риски перечисленных геморрагий. Чем дольше продолжается такая терапия, тем больше пациент подвергается риску осложнений. Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля при этом является стандартом, или референсом, для оценки риска/пользы более сильных антиагрегантов.



С учетом данного положения сформировались деэскалационные направления в лечении пациентов с ОКС. Первое – сокращение сроков агрессивной терапии (тикагрелор, или прасугрель, или клопидогрель + ацетилсалициловая кислота) до 1 или 3 мес. с последующим переходом на комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля с учетом фармакокинетики и фармакодинамики последнего [1, 2, 39, 145, 182]. Второе – сокращение длительности двойной терапии с последующим исключением ацетилсалициловой кислоты и переходом на монотерапию и-P2Y<sub>12</sub> [42]. В двух исследованиях с клопидогрелем (SMART-CHOICE, STOPDAPT-2) при сокращении сроков двойной терапии была показана отчетливая тенденция к снижению риска кровотечений без повышения частоты ишемических событий, что может быть рассмотрено в определенных клинических ситуациях [75, 174].

Важнейшая проблема оптимальной продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после реваскуляризации миокарда, обсуждаемая в кардиологическом сообществе, освещена в обзорной статье M. Valgimigli и коллег. По мнению авторов, предложенная во всех известных рекомендациях различных кардиологических обществ 12-месячная терапия не имеет под собой доказательной базы, тем самым может распространяться на все группы пациентов после реваскуляризации миокарда. Также в данной работе подчеркнута роль деэскалационного подхода как метода получения пользы от терапии и минимизации вреда [165].

Побочные эффекты на фоне приема тикагрелора, такие как одышка и брадикардия, нередки [97]. Одышка часто сопровождается страхом и возбуждением, что в некоторых случаях требует перехода на клопидогрель, лишенный подобных эффектов. Дороговизна тикагрелора, отсутствие дженерических препаратов оставляет проблему его редкого назначения в странах с низким или средним заработком. Указанные недостатки не способствуют хорошему комплаенсу приема терапии в постинфарктный период, и без того низкому, согласно проведенным работам ряда авторов [14].

Исследования с клопидогрелем являются наиболее привлекательными для имплементации в клиническую практику их результатов как со стороны клинических преимуществ, так и со стороны экономических предпосылок.

#### **1.6.4 Клопидогрель в клинической практике**

Клопидогрель хорошо изучен в исследованиях и в реальной клинической практике зарекомендовал себя как надежный препарат, снижающий частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов со стабильной и острой формами ИБС. У больных высокого риска, в том числе с предшествующим ишемическим инсультом, ИМ или периферическим облитерирующим атеросклерозом, терапия клопидогрелем ассоциируется со снижением на 7 % относительного риска ИМ, ишемического инсульта, сосудистой смерти и повторной госпитализации в сравнении с ацетилсалициловой кислотой [164]. У пациентов с ОКС двойная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем приводит к еще большему снижению, на 20 %, повторных ишемических событий в первые 30 дней и далее со 2-го по 12-й месяц [164].

Современные клинические рекомендации по лечению пациентов с ОКС с подъемом или без подъема ST, имеющих высокий и очень высокий риск кровотечений, предлагают к использованию именно клопидогрель вместо тикагрелора или прасугреля, а для больных, которым изначально выбран в периоперационном периоде тикагрелор или прасугрель, при деэскалационном подходе также рекомендован переход на клопидогрель [1, 2, 39]. Таким образом, в отдаленный период можно предполагать значимую часть пациентов, переведенных на терапию клопидогрелем. Более того, в новейших рекомендациях обозначена монотерапия тиенопиридином – клопидогрелем, тикагрелором, прасугрелем, то есть без сопутствующего приема ацетилсалициловой кислоты, после определенного срока (от 1 до 12 мес.) двойной антитромбоцитарной терапии [39].

##### **1.6.4.1 Клопидогрель. Фармакодинамика и фармакогенетика препарата**

Клопидогрель – оральным необратимый тиенопиридиновый блокатор P2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов. Препарат является пролекарством,

метаболизирующимся через систему цитохромов P450 печени. Значимо большая часть адсорбируемого клопидогреля в плазме крови, по разным данным, около 85 %, подвергается под воздействием карбоксилэстеразы гидролизу до образования неактивного метаболита (SR 26334). Оставшийся клопидогрель первично метаболизируется в 2-оксо-клопидогрель, являющийся промежуточным метаболитом. Далее 2-оксо-клопидогрель метаболизируется путем раскрытия тиофенового кольца с образованием тиолового метаболита. Цис-тиольный метаболит, активный метаболит (R 130964), необратимо ингибирует рецепторы P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов: образуется ковалентная связь сульфгидрильной группы на протяжении всей жизни тромбоцита (около 7 дней) [92, 139]. Таким образом, происходит ингибирование взаимодействия гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и фибриногена на поверхности тромбоцита, а также значимое снижение аденозиндифосфат-зависимой агрегации тромбоцитов.

В метаболическом каскаде клопидогреля участвуют различные ферменты системы цитохрома печени: CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP1A2 и CYP2C19. Два из них, CYP2C19 и CYP2B6, принимают участие в двух этапах формирования активного метаболита клопидогреля. Фермент CYP2C19 также активен в метаболизме других препаратов, таких как антидепрессанты, бензодиазепины, некоторые ингибиторы протонной помпы и др. Семейство изоферментов CYP450 характеризуется генетическим полиморфизмом. В частности, ген *CYP2C19* имеет более 25 аллельных вариантов [140].

В *ex vivo* исследованиях агрегации тромбоцитов антиагрегантный эффект клопидогреля варьировался при различных аллельных вариантах *CYP2C19*. Так называемый дикий тип гена, аллель *CYP2C19\*1*, характеризуется нормальной ферментативной активностью CYP2C19. Другой аллельный вариант, *CYP2C19\*2*, наоборот, связан со сниженной ферментативной активностью изофермента, так же как и варианты \*3–\*8. Частота их встречаемости варьирует у представителей европеоидной, монголоидной и негроидной рас: от 15–30 % для *CYP2C19\*2* до 1–9 % для *CYP2C19\*3* [7, 108].

Аллели *CYP2C19* наследуются как аутосомно-доминантный признак и фенотипически проявляются различной скоростью метаболизма. Выделяют несколько типов метаболизаторов: ультрабыстрые (\*1/\*17, \*17/\*17), экстенсивные (\*1/\*1), промежуточные (\*1/\*2, \*1/\*3) и медленные (\*2/\*2, \*2/\*3, \*3/\*3) [7, 92, 101]. Частота промежуточных и медленных метаболизаторов составляет ~18–45 и ~2–15 % соответственно, с минимальными и средними значениями диапазона среди европеоидной и негроидной рас и максимальными значениями среди представителей монголоидной расы [101].

Аллели *CYP2C19*\*2 и *CYP2C19*\*3 часто называют аллелями сниженной функции или активности фермента цитохрома P450, они имеют аббревиатуру LOF (loss of function allele). Другой гомозиготный вариант, аллель *CYP2C19*\*17, связан с повышенной активностью фермента CYP450 и риском кровотечений и имеет аббревиатуру GOF (gain of function allele).

#### 1.6.4.2 Клопидогрель. *CYP2C19*\*17 и риск кровотечений

В целом ряде исследований определены риски геморрагических осложнений у пациентов с наличием аллели \*17 гена *CYP2C19* на фоне терапии клопидогрелем.

В работе R. Galeazzi и соавт. выявлено повышение риска кровотечений в 1,31 раза среди носителей GOF-аллелей в сравнении с диким типом и носителями LOF-аллелей у пожилых пациентов 79,7 ± 8,5 лет с острым коронарным синдромом [63].

В исследовании С. Grosdidier и соавт. были показаны модифицирующее влияние генетических вариантов на активность тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелем и прасугрелем и связь с кровотечениями. Носители GOF-аллелей, так называемые быстрые метаболайзеры, имели в 36 % случаев низкую остаточную активность тромбоцитов, считавшуюся по результатам VASP-теста менее 20 %. У пациентов с низкой активностью тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами в 19 % случаев развилось кровотечение в сравнении с 4 % у больных с более высокой активностью тромбоцитов [72].

В исследовании D. Sibbing у 1524 пациентов на фоне терапии клопидогрелем (после нагрузочной дозы 600 мг) изучалась аденозиндифосфат-индуцированная

агрегация тромбоцитов. Наличие GOF-аллелей (как для гомо-, так и гетерозигот) связано с низкой агрегацией тромбоцитов в сравнении с носителями этих аллелей. В течение 30-дневного периода наблюдения выявлена независимая ассоциативная связь носителей аллелей *CYP2C19\*17* с развившимися кровотечениями ( $p = 0,006$ ). При этом значимого влияния GOF-аллелей на развитие тромбоза стента не найдено ( $p = 0,79$ ) [144]. Аллельный вариант *CYP2C19\*17* связан с этнической принадлежностью. При этом в 2017 г. был проведен метаанализ В. Huang и соавт., в котором не показано влияние аллельного варианта \*17 на риск кровотечений среди пациентов европеоидной расы [82].

#### 1.6.4.3 Клопидогрель. *CYP2C19\*2*, \*3 и риск тромботических событий

Генетические варианты *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3*, предполагающие снижение метаболизма клопидогреля, тестированы в исследованиях с пациентами различных рисков при стабильном течении ИБС и ее обострениях, проанализированы как твердые клинические точки, так и суррогатные (остаточная активность тромбоцитов, концентрации метаболитов клопидогреля).

Клиническая значимость наличия полиморфизма генов показана в ряде работ с реваскуляризацией миокарда при использовании стентов как без, так и с лекарственным покрытием. В многоцентровом исследовании, проведенном L.H. Cavallari и соавт., риск больших сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, смерть) был в 2,26 раза выше в группе пациентов – носителей LOF-аллелей на терапии клопидогрелем; при этом на фоне альтернативной терапии (тикагрелор, прасугрель) в группах с наличием LOF-аллелей или без них различий в ишемических точках не было [44].

J.P. Collet и соавт. в регистровом исследовании изучали результаты лечения пациентов младше 45 лет с первичным ИМ и показали, что с 6 мес. и далее к концу периода наблюдения нарастало количество событий первичной конечной точки (смерть, ИМ, экстренная реваскуляризация), а также тромбоз стента у носителей LOF-аллелей (\*1/\*2 и \*2/\*2); генетический вариант *CYP2C19\*2* являлся независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [48].

В фармакогенетическом анализе исследования TRITON-TIMI 38, проведенном J.L. Mega и соавт., 47 % из 1454 пациентов с проведенным генетическим исследованием на терапии клопидогрелем имели полиморфизмы генов, связанных со снижением фармакокинетики и фармакодинамики клопидогреля. Сочетание полиморфизмов гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин, ответственный за всасывание в кишечнике клопидогреля и прасугреля, и полиморфизмов гена *CYP2C19* было статистически значимым независимым предиктором первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт). Также сочетание полиморфизмов указанных генов связано с повышенным риском тромбоза стента в течение 30 дней наблюдения после реваскуляризации (число событий (метод Каплана – Мейера) 12,0 %, 15 из 125 пациентов; отношение рисков 3,16, 95% доверительный интервал 1,71–5,85,  $p = 0,0003$ ) в сравнении с пациентами без полиморфизмов [113].

В фармакодинамическом исследовании GRAVITAS, проведенном M.J. Price и соавт., у пациентов с высокой остаточной активностью тромбоцитов после имплантации стента удвоение дозы клопидогреля (до 150 мг/сут.) не приводило к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ или тромбоза стента; увеличенная доза клопидогреля способствовала лишь умеренному снижению тромботической активности. В дискуссионной части статьи высказано предположение о доминирующем влиянии генетических предрасположенностей метаболизма клопидогреля на подавление активности тромбоцитов, в особенности при гомозиготном носительстве LOF-аллелей [133].

Ассоциация полиморфизмов гена *CYP2C19* с высокой активностью тромбоцитов на терапии клопидогрелем и сердечно-сосудистыми событиями была изучена D. Trenk и соавт. в исследовании EXCELSIOR. Носители LOF-аллелей в сравнении с неносителями имели более высокий уровень резидуальной активности тромбоцитов как после нагрузочной дозы клопидогреля 600 мг, так и перед выпиской. Среди носителей LOF-аллелей также наблюдались различия в подавлении агрегации тромбоцитов: гомозиготы в сравнении с гетерозиготами имели оцененную индуцированную аденозиндифосфатом агрегацию тромбоцитов

более 14 % после нагрузочной дозы в 62,4 % случаев против 43,4 %; перед выпиской из стационара – в 41,3 % случаев против 22,5 %. Указанная высокая резидуальная активность тромбоцитов перед выпиской была связана с трехкратным повышением ( $p = 0,004$ ) частоты случаев смерти и ИМ в течение первого года наблюдения. Однако авторы обратили внимание, что значимость высокой активности тромбоцитов на терапии клопидогрелем для пациентов с различными типами стентов неоднородна: связь высокой активности тромбоцитов перед выпиской более слаба и не достигает статистической разницы после имплантации «голых» металлических стентов, в отличие от группы больных с имплантированными покрытыми лекарствами стентами; авторы объяснили это тем, что лекарственные покрытия замедляют процесс эндотелизации стента [162].

В работе Е.М. Зеленской и соавт. с участием 289 жителей Новосибирска, Кемерово, Иркутска, Сургута, перенесших чрескожное коронарное вмешательство по поводу ОКС, была показана ассоциация носительства полиморфизмов гена *CYP2C19\*2* и серьезных нежелательных явлений (тромбоз стента) по сравнению с отсутствием полиморфизмов данного гена [6, 9].

В крупном метаанализе, проведенном M.V. Holmes и соавт. и включавшем 32 исследования, 42 016 пациентов с зарегистрированными 3545 сердечно-сосудистыми событиями, 579 диагностированными тромбозами стентов и 1413 случившимися кровотечениями, не было выявлено взаимосвязи между генетическим полиморфизмом *CYP2C19* и сердечно-сосудистыми событиями и кровотечениями на фоне терапии клопидогрелем. При этом в анализе терапии клопидогрелем у носителей одной и более аллели, связанной с низкой активностью фермента, выявлены более низкий уровень активных метаболитов клопидогреля, меньшее ингибирование тромбоцитов, а также меньший риск кровотечений (абсолютное снижение риска 5–8 случаев на 1000 пациентов). Авторы статьи в дискуссии предполагают, что индивидуальный подход, основанный на генетическом тестировании и направленный на снижение риска ишемии, может приводить к назначению других, не клопидогреля, препаратов, имеющих более

выраженное подавление тромбоцитарной активности, что способствует вреду в виде риска кровотечений [80].

Таким образом, на основании приведенных выше анализов сформировались две противоположные точки зрения на терапию клопидогрелем:

- 1) избирательный подход к выбору антиагреганта в зависимости от генетической предрасположенности,
- 2) либеральный подход – без учета особенностей генетики.

И в том, и в другом случае возможно определение также остаточной активности тромбоцитов на фоне уже начатой терапии клопидогрелем. Но такой подход дорог и пока не вошел (и вряд ли войдет) в широкую клиническую практику в мире и в России, в частности. Более того, при высокой остаточной активности тромбоцитов на терапии клопидогрелем необходимо переходить на более мощный антиагрегантный препарат (тикагрелор, прасугрель).

Однако в исследовании POPular Genetics тактика терапии антиагрегантом изначально была основана на генетическом тестировании пациентов с ОКС с подъемом ST [33, 47]. Терапия клопидогрелем была не хуже терапии тикагрелором или прасугрелем в профилактике ишемических событий (5,1 против 5,9 % соответственно) при статистически меньшем количестве геморрагических событий (9,8 против 12,5 % соответственно,  $p = 0,04$ ).

Таким образом, ввиду эффективности в профилактике ишемических событий и низкого риска геморрагических осложнений клопидогрель остается препаратом выбора в лечении пациентов с острым ИМ после реваскуляризации миокарда на госпитальном и амбулаторном этапах, что находит отражение в рекомендациях Российского и Европейского кардиологических обществ [1, 2, 39].

Возможность определять генетические особенности каждого пациента позволяет применять в клинической практике персонализированный подбор терапии при ОКС и предлагать больным наиболее безопасный и эффективный вариант лечения.



## **1.7 Кровотечения на фоне двойной антитромбоцитарной терапии после реваскуляризации**

Важнейшей проблемой безопасности двойной антитромботической терапии у пациентов с ОКС после реваскуляризации миокарда является кровотечение. Необходимость оценивать риски кровотечения и ишемических последствий отмены двойной антитромботической терапии побуждает врача подобрать оптимальную комбинацию ацетилсалициловой кислоты с и-P2Y<sub>12</sub>. Клинические данные, такие как возраст, пол, функция почек, предшествующее кровотечение, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, являются предикторами будущих кровотечений [4]. Использование различных шкал (PRECISE-DAPT, GRACE) в сочетании с клиническими показателями также позволяет прогнозировать риск геморрагических осложнений в постинфарктный период, что было показано в работе В.В. Кашталапа и соавт. на протяжении 18-месячного периода наблюдения [8].

В современной клинической практике используются различные классификации кровотечений, включающие в себя как малые, клинически незначимые, так и большие, жизнеугрожающие, а также фатальные. В 2011 г. Исследовательский академический консорциум по кровотечениям (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) предложил стандартизированную классификацию геморрагических осложнений для использования у пациентов, которым проводится эндоваскулярная реваскуляризация миокарда [114]. Классификация оценки тяжести кровотечений BARC предполагает разделение их на 5 типов в зависимости от выраженности, клинических и лабораторных проявлений, а также последствий этого осложнения. Данные представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Кровотечения по шкале BARC**

<b>Тип кровотечения</b>	<b>Признак</b>
0	Отсутствие кровотечений

1	Несущественные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий
2 (малые)	Любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5
3 (большие)	
3а	Внутричерепные кровоизлияния (не включают микрокровоизлияния, включают спинальные кровоизлияния) Подтипы: подтверждено на аутопсии, путем инструментальных обследований или по данным люмбальной пункции Кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушениям зрения (даже временным) Явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (при условии, что снижение уровня гемоглобина является следствием кровотечения) Гемоперикард с тампонадой сердца Кровотечение, потребовавшее хирургического или чрескожного вмешательства (исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения) либо инотропной поддержки
3б	Любые трансфузии, выполненные по поводу очевидного кровотечения. Очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина на 3–5 г/дл
4 (связанные с АКШ)	Кровотечения, связанные с АКШ, отвечающие тем же основным критериям, что и все остальные кровотечения
5 (фатальные)	Кровотечения, приведшие к смерти пациента (при отсутствии других возможных причин); подразделяются на подтвержденные и вероятные

*Примечание.* АКШ – аортокоронарное шунтирование; BARC – Bleeding Academic Research Consortium, Исследовательский академический консорциум по кровотечениям.

Первостепенной задачей клинициста является выбор оптимальной терапии, предполагающей наиболее низкий уровень осложнений. Генотипирование позволяет в определенной степени индивидуализировать выбор препарата. В работе В.В.Т. Soh и соавт. показана роль генотипирования в прогнозировании геморрагических осложнений после процедуры реваскуляризации миокарда: наличие \*17 аллельного варианта гена *CYP2C19* ассоциировано с риском геморрагий [147].

В исследовании R.H. Olie и соавт. продемонстрирована взаимосвязь различных аллельных вариантов *CYP2C19* и остаточной реактивности тромбоцитов, оцененной различными тест-системами, на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем. Наименьшая активность тромбоцитов выявлена в группе носителей аллели *CYP2C19\*17* [126].

### Резюме

Лечение ИМ предполагает раннюю диагностику и выполнение без каких-либо промедлений реваскуляризации ишемизированного миокарда. Дальнейшее течение заболевания включает в себя комплекс проблем, связанных с высоким риском тромбоза, сердечной недостаточности и аритмий, а также геморрагических осложнений медикаментозной терапии. Своевременная диагностика и соответствующая терапия различными группами препаратов позволяют увеличить выживаемость пациентов в раннем и отдаленном периодах ИМ, снизить риски неблагоприятных исходов.

Современная тенденция в неотложной кардиологии предполагает выделение групп двойного риска: одновременно и высокого риска ишемических, и высокого риска геморрагических осложнений. Выбор оптимальной стратегии изучен в исследовании OPT-BIRISK: пролонгирование монотерапии клопидогрелем в сравнении с двойной антитромбоцитарной терапией (ацетилсалициловая кислота в сочетании с клопидогрелем) сопровождается снижением рисков и кровотечений (BARC 2, 3 или 5), и комбинированной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт или неотложная реваскуляризация) [104].

Выбор оптимального препарата и-P2Y<sub>12</sub> в составе двойной антитромботической терапии позволяет снизить риск повторного ишемического события, а также предотвратить геморрагические осложнения. Генетический анализ на полиморфизм гена *CYP2C19* дает возможность выявить больных высокого риска острого ишемического события или кровотечения на фоне терапии клопидогрелем и таким образом способствовать выбору наиболее подходящего антиагреганта для пациента после реваскуляризации по поводу инфаркта миокарда.

Роль полиморфизмов гена, ответственного за метаболизм клопидогреля, с учетом определенных допущений определена на начальном этапе терапии. Однако пока неясно, можно ли предполагать связь полиморфизмов с неблагоприятными ишемическими событиями при длительном наблюдении. В данной работе предполагается провести изучение на протяжении 60-месячного периода наблюдения ишемических и геморрагических событий после успешной реваскуляризации миокарда у пациентов с инфарктом миокарда.

## Глава 2. Материалы и методы

### 2.1 Дизайн исследования

В период с 2011 по 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России по поводу ОКС выполнено более 1500 процедур коронарографии и последующей реваскуляризации миокарда путем ЧТКА со стентированием или без стентирования коронарных артерий, либо АКШ. Пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, включавшую ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель. В случае выполнения АКШ терапия прерывалась в периоперационный период и возобновлялась после достижения стойкого гемостаза. Использование других и-Р2Y<sub>12</sub> не было возможным, так как на тот момент прасугрель отсутствовал на российском рынке, а тикагрелор лишь недавно стал коммерчески доступным, но не закупался учреждением, а также его наличие в городских аптеках не было постоянным. Таким образом, подавляющее большинство больных (максимально приближенное к 100 %) получали терапию клопидогрелем.

За указанный промежуток времени 700 пациентам с ОКС были проведены коронарография и реваскуляризация. В исследовании были скринированы 579 пациентов согласно утвержденному протоколу. Им выполняли генетическое тестирование на полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3, \*17) при поступлении в стационар. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (протокол № 216 от 19.05.2011 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в проспективном наблюдательном исследовании. После проведения ЧТКА или АКШ, обследования и исключения диагноза ИМ, а также отказа некоторых больных от дальнейшего наблюдения в исследование были вовлечены 363 пациента, однако с двумя из них далее был утрачен контакт.

На протяжении 5 лет с пациентами проводился обязательный телефонный контакт, сбор анамнеза каждые 6 мес. В случае повторной госпитализации с целью реваскуляризации проводили очный осмотр больного в Центре. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

**Критерии включения пациентов в исследование (сочетание четырех критериев):**

1. ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, подтвержденного повышением уровня тропонина.
2. Успешно проведенная реваскуляризация по поводу ИМ: ЧТКА (со стентированием или без) или аортокоронарное шунтирование.
3. Генетическое тестирование на полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3, \*17).
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения пациентов в исследование:**

1. Отказ пациента от участия в исследовании.

2. Наличие декомпенсации хронического заболевания.
3. Активное или недавно перенесенное большое кровотечение.
4. Наличие известного онкологического заболевания.
5. Возраст менее 18 лет и более 85 лет.
6. Осложненное течение в стационаре после реваскуляризации (смерть; кардиогенный шок; желудочно-кишечные кровотечения и доступные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; инсульт; развившаяся пневмония; тромбоэмболия легочной артерии, периоперационный ИМ, кровоток TIMI 0–I после реваскуляризации).

### **Конечные точки исследования**

#### **1. Первичная конечная точка:**

- комбинированная точка (смерть от всех причин, повторный ИМ, инсульт) у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 60 мес. наблюдения.

#### **2. Вторичные конечные точки:**

- комбинированная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт) у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес.;
- повторный ИМ у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и ИМ после реваскуляризации миокарда через 12 и 60 мес. наблюдения;
- кровотечения у пациентов с полиморфизмами гена *CYP2C19* (аллель \*17) и ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения.

#### **2.1.1 Определение конечных точек исследования**

Конечные точки исследования были выбраны согласно ранее предложенному соглашению по этим событиям для исследований со стентированием коронарных артерий [64].

Смертью считалось подтвержденное документально фатальное событие сердечно-сосудистого или другого генеза.

Повторным инфарктом считалось событие, подтвержденное либо повышением уровня тропонина в сочетании с клиникой затяжной боли в груди, либо по результатам патоморфологического вскрытия.

Повторная реваскуляризация – событие, во время которого выполнялась или баллонная ангиопластика со стентированием стенозированного участка артерии или шунта либо без стентирования, или аортокоронарное шунтирование.

Инсульт – повреждение головного мозга в результате ишемии или кровоизлияния, подтвержденное либо результатами томографии головного мозга, либо данными патоморфологического заключения вскрытия.

Онкозаболевание – заболевание, диагностированное в результате наблюдения и подтвержденное данными гистологического исследования пораженного органа.

Кровотечение – любая геморрагия в ткани, полые органы, а также наружу, подтвержденная результатом осмотра врачом или сообщенная пациентом, потребовавшая госпитализации или переливания компонентов крови. Периоперационные кровотечения в результате повторных реваскуляризаций или по поводу некардиологической патологии исключены из наблюдения.

#### **2.1.1.1 Сбор данных на визитах**

Сбор данных проводился следующим образом. При госпитализации в Центр собиралась вся имеющаяся медицинская информация: анамнез, данные физикального обследования, результаты лабораторных исследований, коронарографии, патологоанатомические заключения.

При телефонных контактах оценивались следующие клинические исходы: госпитализации в стационар, реваскуляризации, перенесенные ИМ или инсульт, выявленное онкологическое заболевание, сердечно-сосудистые операции, геморрагические осложнения (как не требующие госпитализации, так и приведшие к госпитализации), а также смерть пациента, сообщенная близкими людьми. При



наличии медицинских заключений данные зачитывались по телефону. Часть данных получена из региональных регистров.

## 2.2 Исходные данные

Это данные, полученные из физикального осмотра и анамнеза. Они включают в себя:

- пол, возраст, анамнез заболевания (ИМ первичный или повторный, наличие СД, артериальной гипертензии, прочих сопутствующих заболеваний и факторов риска, курения);
- лабораторные данные: гемоглобин, уровень тропонина I, креатинина;
- инструментальные данные: электрокардиография, коронарография;
- данные ультразвукового исследования: конечный диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), ФВ ЛЖ.

## 2.3 Метод электрокардиографии

Электрокардиография была обязательным обследованием для всех пациентов при поступлении, после реваскуляризации, далее ежедневно и при необходимости при подозрении на рецидивы ишемии или аритмии. Проводилась запись ЭКГ в 12 отведениях и оцифровывалась для дальнейшего анализа.

Анализ ЭКГ включал в себя оценку:

- ритма сердца,
- гипертрофии миокарда желудочков и предсердий,
- точки j для оценки отклонения от изолинии сегмента ST,
- наличия патологического зубца Q (более 0,03 с) в двух смежных отведениях или отведениях, характеризующих одну и ту же стенку миокарда левого желудочка,
- стадии ИМ,
- локализации ИМ,
- нарушения процессов реполяризации.

Во время госпитализаций в Центр пациентам выполнялась запись ЭКГ как для контроля ритма, так и для диагностики вновь выявленных очаговых изменений (новых патологических зубцов Q), интервалов PQ, QRS, QT.

Электрокардиографические критерии использовались стандартные для диагностики желудочковой тахикардии (желудочковой тахикардии, ФЖ), атриовентрикулярной блокады 2-й и 3-й степени, ФП во время острой фазы инфаркта миокарда.

#### **2.4 Метод эхокардиографии**

Трансторакальная эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате VIVID 7 (GE Healthcare, США), регистрационный номер 92/38. Методика проведения была стандартной с оценкой анатомии и функции сердца, внутрисердечной гемодинамики в четырех-, двух- и трехкамерных позициях с применением цветного, импульсно- и постоянно-волнового доплера.

Эхокардиографию в Центре проводили:

- в течение первых 12 ч после ревазуляризации всем пациентам с ОКС с подъемом ST;
  - до ревазуляризации, в течение первых 2 ч, больным ОКС без подъема ST.
- КДО ЛЖ и КСО ЛЖ (мл) были выбраны для определения ФВ ЛЖ, рассчитанной по Simpson:  $100 \% \times (\text{КДО ЛЖ} - \text{КСО ЛЖ}) / \text{КДО ЛЖ}$ .

Сегментарные нарушения сократимости миокарда сопоставлялись с электрокардиографическими и ангиографическими данными для уточнения локализации ИМ левого желудочка.

#### **2.5 Метод коронароангиографии**

Все пациенты обследованы на патологию коронарных артерий методом коронарографии на ангиографической установке Innova 4200 (General Electric, США) или Infinix (Toshiba, Япония).

Использована стандартная методика M.P. Judkins. Преимущественно применялся трансрадиальный доступ, в некоторых технически сложных случаях –

трансфеморальный. Рентгеноконтрастные вещества – «Ультравист» или «Визипак».

Путем подготовки заключений о патологии коронарного русла тремя рентген-специалистами, а также с помощью компьютерной программы количественного ангиографического анализа состояния коронарных артерий (QCA):

- определяли тип кровотока,
- выявляли инфаркт-связанную коронарную артерию,
- артерию, стеноз в которой был 70 % и более, признавали как артерию со значимым стенозом, требующим интервенционного вмешательства.

После диагностики инфаркт-связанной артерии выполнялась ангиопластика со стентированием или без стентирования этой артерии. В случаях невозможности провести ангиопластику со стентированием коронарной инфаркт-связанной артерии или при наличии трехсосудистого поражения консилиумом принималось решение о выполнении АКШ. Использовались в абсолютном большинстве случаев стенты без лекарственного покрытия, лишь в 4 % – стенты с лекарственным покрытием.

В таблице 2 представлено основное оборудование, использованное в процессе исследования. Проводимые исследования, вмешательства были выполнены на указанных аппаратах.

**Таблица 2 – Оборудование клиники, рентгеноперационных**

<b>Наименование оборудования</b>	<b>Страна-изготовитель</b>	<b>Фирма-изготовитель</b>
Электрокардиограф Cardiovit AT-10	Швейцария	Schiller
Ультразвуковой аппарат VIVID 7	США	GE Healthcare
Моноплановая ангиографическая установка Innova 4200	США	General Electric
Моноплановая ангиографическая установка Infinix	Япония	Toshiba
Компьютер с программным обеспечением		

## 2.6 Медикаментозная терапия

Все пациенты при поступлении получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг, клопидогреля 600 мг. После реваскуляризации двойная антитромбоцитарная терапия (ацетилсалициловая кислота и клопидогрель) была продолжена и рекомендована до 12 мес. после перенесенного ИМ. С учетом возможного носительства полиморфизма гена *CYP2C19*, а также рекомендаций об усилении терапии больные получали двойную дозу клопидогреля после реваскуляризации – 150 мг, данная рекомендация предполагала длительность до 7 сут. [25]. Продолжительность терапии клопидогрелем 12 мес. была рекомендована в выписном эпикризе. При благоприятном годовом периоде без значимых кровотечений и желании пациента продолжать двойную антитромбоцитарную терапию рекомендовалось ее продление до 24 мес.

Все пациенты к концу первых суток получили терапию β-блокатором (метопролола сукцинат или карведилол), статином (аторвастатин), также в течение 48 ч всем больным была начата терапия и-АПФ или блокатором ангиотензиновых рецепторов (валсартан или кандесартан).

Для профилактики эрозивно-язвенных кровотечений всем пациентам с первых суток была начата терапия блокаторами протонной помпы с последующей рекомендацией на период двойной терапии (до 12 мес.) продолжить прием пантопразола.

Все больные перед рентгенооперационной или сразу же после получили терапию статином: аторвастатин в дозе 80 мг, а также внутривенную инфузию натрия хлорида 0,9% из расчета 1 мл/кг в течение 6–12 ч.

Таким образом, к концу вторых суток пациенты получили стандартное для клинической практики лечение острого ИМ. Назначенная в стационаре терапия была рекомендована при выписке всем больным под контролем пульса и артериального давления. Последующее мониторирование выполнялось как в домашних условиях, так и на каждом очередном визите пациента в центр исследования.

До первичной ангиопластики коронарных артерий была инициирована терапия парентеральным антикоагулянтом (гепарином) и далее продолжена во время процедуры с поддержанием целевого уровня активированного времени свертывания на уровне 250–350 с. После окончания процедуры при отсутствии осложнений терапия гепарином была прекращена.

Лицам, у которых в течение периода наблюдения была диагностирована ФП, начинали терапию антикоагулянтом и антиаритмиком. Антикоагулянтом в исследовании был выбран варфарин с учетом возможности комбинировать его с двойной антитромбоцитарной терапией. Следует отметить, что если аритмия диагностирована через 6 мес. после развившегося ИМ, то назначалась двойная терапия клопидогрелем (до 12 мес. после перенесенного ИМ) и варфарином с отменой ацетилсалициловой кислоты. Целевой уровень международного нормализованного отношения составлял от 2 до 3.

Антиаритмиком в исследовании при возникновении аритмии являлся амиодарон. Назначение препарата могло быть как внутривенным, так и изначально пероральным, дальнейшая терапия поддерживалась назначением таблетированной формы под контролем QT и частоты сердечных сокращений.

### **2.6.1 Терапия сопутствующих заболеваний**

Пациенты имели различную сопутствующую патологию. Профилактика обострений и базисная терапия является основой предотвращения обострения хронических заболеваний, кровотечений, которые в конечном итоге могут приводить к обострению ишемической болезни сердца.

В данном разделе представлен перечень препаратов, использованных для лечения сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, СД, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Для лечения хронической обструктивной болезни легких назначались бета-миметики и ингаляционные глюкокортикостероиды. Для лечения СД пациенты принимали таблетированную гипогликемическую терапию, включая препараты сульфонилмочевины, либо подкожно или внутривенно инсулины. Для лечения

язвенной болезни – ингибиторы протонной помпы, а при обострениях и выявлении хеликобактерной инфекции была рекомендована антибиотикотерапия. В тяжелых клинических случаях для коррекции терапии привлекались профильные специалисты.

## 2.7 Маркеры некроза миокарда

Для диагностики некроза миокарда использовались методы:

– определение КФК-МВ и общей креатинкиназы при поступлении в стационар и далее в течение 2 сут. каждые 8 ч. Диагностически значимым критерием являлось повышение уровня КФК-МВ более чем в два раза от верхней границы нормы (то есть более 48 ед/л);

– определение уровня тропонина крови при поступлении и далее каждые 12 ч на протяжении 2 сут. Диагностически значимый уровень – превышение верхней границы нормы (то есть уровень, равный или более 1 нг/мл).

При отсутствии повышения уровня тропонина, какой бы уровень креатинфосфокиназы ни был, диагноз ИМ не считали подтвержденным. В соответствии с этим пациента исключали из исследования. Чаще такой сценарий возникал у больных ОКС без подъема ST, чем ОКС с подъемом ST.

Следует отметить, что определение КФК-МВ использовалось для изначальной диагностики ИМ, осуществленной вне нашего центра. Далее на протяжении 2 сут. после реваскуляризации проводилось мониторирование КФК-МВ при параллельном контроле тропонина. При разнонаправленной динамике в анализах КФК-МВ и тропонина периоперационное повреждение определялось при повышениях именно тропонина (более трех норм) после ЧТКА. В дальнейшем для упрощения интерпретации данных и статистических расчетов результаты КФК-МВ не учитывались.

Для диагностики такого осложнения, как периоперационный ИМ, были использованы критерии 5-кратного повышения тропонина после ЧТКА, 10-кратного – после аортокоронарного шунтирования.

## 2.8 Период наблюдения

В течение первых двух суток после реваскуляризации пациенты наблюдались по поводу возможных осложнений, связанных как с течением ИМ, так и с процедурой, которые включали:

- кардиогенный шок,
- желудочно-кишечные кровотечения и доступные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии,
- инсульт,
- смерть,
- развившуюся пневмонию,
- тромбоз легочной артерии.

При развитии указанных осложнений больные, согласно протоколу, не включались в исследование.

После выписки из Центра или перевода в другое медицинское учреждение проводился телефонный контакт через 1, 6, 12 мес., далее 24, 36, 48, 60 мес. Во время повторных госпитализаций для реваскуляризации проводился очный контакт, включавший опрос, осмотр, сбор лабораторных и инструментальных данных, результат реваскуляризации. Также учитывались сведения об операциях по поводу аритмий (имплантация кардиовертера-дефибриллятора или электрокардиостимулятора) либо других сосудистых некардиальных вмешательствах.

Отдельно собирались данные по поводу выявленной онкопатологии с оценкой результатов гистологических заключений.

Все пациенты за период наблюдения были обследованы на предмет развития потенциальных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, госпитализация). На каждом визите наблюдаемые были опрошены о неблагоприятных событиях.

## **2.9 Генетический анализ: выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты, проведение полимеразной цепной реакции, анализ продуктов амплификации**

Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из цельной венозной крови проводили с помощью реагентов Dynabeads DNA DIRECT Blood (Invitrogen, США) согласно рекомендациям производителя. Дизайн праймеров осуществляли с помощью программного обеспечения Vector NTI 10.0 (InforMax Inc., США). Комбинации праймеров проверяли на специфичность с помощью сервиса BLAST. Полимеразную цепную реакцию проводили в финальном объеме 10 мкл с использованием комплекта реагентов SsoFast EvaGreen (Bio-Rad, США), конечная концентрация праймеров составила 450 пМ, экстрагированную ДНК добавляли в количестве 50 нг (отношение поглощения при 260/280 > 1,7). Протокол амплификации состоял из 40 циклов без стадии элонгации и кривой плавления от 65 до 85 °С с шагом 0,2 °С. Анализ кривой плавления проводили с использованием программного обеспечения Precision Melt Analysis 1.1 (Bio-Rad, США). Все полученные результаты подтверждены результатами анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ-анализа). Специфичность кластеризации проверяли с помощью прямого секвенирования контрольных образцов по Сенгеру.

## **2.10 Статистический анализ**

Расчет необходимого размера выборки произведен для первичной точки исследования – количество событий комбинированной точки за 12 мес. В качестве гипотезы использовалось предположение о частоте событий комбинированной точки у 6 % пациентов в общей группе ( $\Pr(Y=1|X=1) H_0 = 0,06$ ), частота носительства аллелей гена *CYP2C19* LOF \*2 + \*3 считалась равной 35 % ( $X \text{ parm } \pi$ ). Предполагалось, что эффект носительства аллелей гена *CYP2C19* LOF \*2 + \*3 приводит к повышению шансов более чем в 3 раза. Для 5% ошибки первого рода и 90% мощности в модели логистической регрессии потребуется 351 пациент для выявления предиктора, соответствующего гипотезе. С учетом возможных 5 % потерь в исследовании всего может потребоваться 367 пациентов. Расчеты размера выборки для поиска предикторов произведены в программе G\*power версии 3.1.9.6



(Германия) и основаны на численном методе оценки мощности для статистики Вальда коэффициента модели логистической регрессии, разработанном Лилисом, Лином и Уильямсом.

Далее расчет необходимого размера выборки для «анализа выживаемости» комбинированной точки за 60 мес. произведен в онлайн-калькуляторе (<https://sample-size.net/sample-size-survival-analysis/>).

В качестве гипотезы использовали следующие предположения. Частота носительства аллелей гена *CYP2C19* LOF \*2 + \*3 считалась равной 35 % ( $q_1$ ), дикого типа – 65 % ( $q_0$ ), медианная выживаемость – 150 мес., частота выбывания – 3 % пациентов в месяц. Предполагалось, что эффект носительства аллелей гена *CYP2C19* LOF \*2 + \*3 приводит к повышению риска более чем в 2,5 раза. Для 5% ошибки первого рода и 90% мощности в модели пропорциональных рисков Кокса потребуется 333 пациента для выявления предиктора, соответствующего гипотезе. С учетом возможных 5 % потерь в исследовании всего может потребоваться 350 пациентов.

Исходя из этих двух оценок размера выборки для исследования может понадобиться от 330 до 370 пациентов.

Предварительная проверка непрерывных данных критерием Шапиро – Уилка не выявила нормально распределенных данных. Описательные статистики распределений представлены в виде:

– медиана [первый квартиль; третий квартиль] и среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение для непрерывных данных возраста, уровней общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, тропонина, гемоглобина, ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и креатинина;

– количество, доля [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ] с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Уилсона для бинарных данных пола пациентов, повторной операции, курения, осложнений и летальности;

– количество (доля) в каждом уровне для категориальных данных *CYP2C19*\*, глубины поражения, степени артериальной гипертензии и типа стентирования.

Сравнение непрерывных данных проводили U-критерием Манна – Уитни. Для сравнения качественных бинарных и категориальных показателей применяли точный критерий Фишера. Для исследования выживаемости и свободы от осложнений (инфаркт, инсульт, смерть от всех причин или сердечно-сосудистая, госпитализация по поводу ишемического события, жизнеопасное кровотечение) строили графики Каплана – Мейера, вычисляли «таблицы выживаемости» с информацией по каждому событию. Исследование различий рисков, в том числе и совокупных, между группами нормального и нарушенного генотипа проводили с помощью лог-рангового критерия и построением модели пропорциональных рисков Кокса.

Выявление предикторов осложнений проводили построением моделей логистических регрессий в ближайшем периоде 12 мес. и построением регрессионных моделей пропорционального риска Кокса в отдаленном периоде 60 мес. Построением однофакторных моделей исследовали глубину парной связи ковариата (показателя) с осложнением. Перед построением многофакторных моделей выявляли коллинеарные ковариаты путем расчета коэффициентов корреляции Пирсона. Из ковариат с достигнутым уровнем значимости  $p$  менее 0,3 в однофакторных моделях, методами прямого и обратного шага, в комбинации с предварительным отбором в соответствии с эмпирическим опытом, строили оптимальные модели многофакторной регрессии. Отношения шансов (ОШ) приводятся в моделях логистической регрессии, отношения рисков (ОР) приводятся в моделях пропорционального риска Кокса.

Все использованные статистические критерии были двусторонними. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , то есть различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты, кроме оценок размера выборки, проводили в IDE RStudio (версия 1.2.5001, RStudio, Inc., США, <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версия 3.6.1, Австрия, <https://www.R-project.org/>).

### Клинический пример

Пациент, мужчина 67 лет, госпитализирован в стационар со впервые возникшим приступом боли в груди в течение 120 мин. По данным электрокардиографии диагностирована на фоне синусового ритма элевация ST по нижней стенке. Повышенный уровень тропонина I (4 нг/мл). В этот же день больной переведен в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Сопутствующая патология и факторы риска:

- артериальная гипертензия в течение 5 лет с максимальными повышениями до 220/110 мм рт. ст.; медикаментозную терапию не принимал;
- курильщик, стаж курения 21 год.

При обследовании: гемоглобин 145 г/л, общий холестерин 5,9 ммоль/л, ЛПНП 4,2 ммоль/л, ЛПВП 0,81 ммоль/л, триглицериды 0,9 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование сердца: акинез 5-го, 6-го, 12-го сегментов. КДО ЛЖ 135 мл, КСО ЛЖ 60 мл, ФВ ЛЖ 50 %.

По данным коронарографии определен тромбоз проксимальной трети правой коронарной артерии и 40% стеноз проксимальной части передней нисходящей артерии.

Пациенту выполнена ЧТКА со стентированием правой коронарной артерии стентом Zeta (не покрытый лекарственным веществом стент). Интраоперационно вводился гепарин под контролем активированного времени свертывания (350 с) по стандартной схеме.

На следующий день получены результаты генетического обследования. Выявлен гомозиготный вариант \*2/\*2 носительства гена *CYP2C19*, снижающий метаболизм клопидогреля.

Терапия в стационаре: ацетилсалициловая кислота 125 мг/сут.; клопидогрель – 300 мг перед вмешательством с последующим переходом на 150 мг/сут. в течение 7 дней и дальнейшая поддерживающая терапия 75 мг/сут.; аторвастатин 80 мг; метопролола сукцинат 150 мг/сут.; эналаприла малеат 20 мг/сут.; гидрохлортиазид 12,5 мг/сут.; пантопразол 20 мг/сут.

Послеоперационный период протекал без особенностей: не выявлено клинических проявлений стенокардии, сердечной недостаточности, аритмий, геморрагических осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 5-е сутки. На амбулаторном этапе продолжена прежняя терапия.

На 5-м месяце больной повторно госпитализирован с реэлевацией ST по нижней стенке (II, III, aVF) в области рубца. По данным коронарографии диагностирован тромбоз правой коронарной артерии выше ранее установленного стента. Повторно выполнено прямое стентирование, восстановлен кровоток ТИМІ III. Однако течение заболевания осложнилось кардиогенным шоком. Впоследствии от прогрессирующей левожелудочковой недостаточности пациент умер на 5-е сутки от начала развития повторного ИМ. По данным вскрытия, признаки трансмурального нижнего ИМ. В зоне некроза признаки геморрагического пропитывания.

## Глава 3. Результаты

### 3.1 Общая характеристика пациентов

В исследование было вовлечено 363 пациента с ИМ с подъемом и без подъема ST. Медиана возраста составила 57 [51; 64] лет. Из общего количества больных 286 (78,8 %) – мужчины и 77 (21,2 %) – женщины. Передний (54 %) и непередний (46 %), в том числе нижний и задний, ИМ представлены в равной степени. Повторный ИМ исходно имели 17 % пациентов. Крупноочаговый (с формированием патологического зубца Q) ИМ диагностировали у 291 больного, мелкоочаговый – у 72 человек. У всех пациентов выявили повышенный уровень тропонина: медиана 3,8 [1,8; 12] нг/мл при уровне 99-го перцентиля 0,99 нг/мл. Большая часть (83,2 %) больных имела в анамнезе артериальную гипертензию. Более половины на момент включения были активными курильщиками. По результатам анализов у всех пациентов диагностирована гиперхолестеринемия, медиана уровня общего холестерина 5,4 [4,54; 6,33] ммоль/л, повышенный уровень ЛПНП (медиана 3,34 [2,59; 4,18] ммоль/л) и триглицеридов (1,91 [1,38; 2,75] ммоль/л). Данные представлены в таблице 3.

Почти треть пациентов при поступлении имели ФП в анамнезе или развившуюся во время ИМ: медиана 27,7 [5; 11] %. ФВ ЛЖ в целом оказалась сохранной, медиана 53 [47; 58] %. Значимые стенозы в коронарных артериях определяли как стенозы 70 % и более по данным коронарографии. В совокупности диагностировали 557 стенозов у всех пациентов: поражение ствола левой коронарной артерии у 3 [2; 5] %, передней нисходящей артерии – 63 [57; 67] %, огибающей артерии – 42 [37; 47] %, правой коронарной артерии – 55 [50; 60] %. После коронарографии больным выполняли ангиопластику пораженных артерий – в 24 (6,6 %) случаях, ангиопластику со стентированием – 335 (92,3 %), АКШ – 4 (1,1 %).

Для пациентов с ОКС с подъемом ST время от начала симптомов до первичной ангиопластики со стентированием составило 8 [3; 12] ч. Для больных ОКС без подъема ST время от начала симптомов до первичной коронарографии составило 23 [4; 42] ч. В абсолютном большинстве случаев (96 %) при ЧТКА со

стентированием были использованы стенты без лекарственного покрытия. Согласно протоколу периоперационного лечения все пациенты на временном отрезке «после ЧТКА» имели нагрузочные дозы клопидогреля (600 мг) и аторвастатина (80 мг), проводилась инфузия физиологического раствора натрия хлорида. При дальнейшем контроле пациенты не имели контраст-индуцированной нефропатии.

Лица с тяжелой сопутствующей патологией или ее обострением не включались в исследование. У 65 (18 %) больных имелся СД 2-го типа: из них 11 (17 %) получали терапию инсулинами до реваскуляризации и продолжили ее после вмешательства, 54 (83 %) принимали медикаментозную терапию. Язвенную болезнь в анамнезе имели 38 (10 %) пациентов. Хронической обструктивной болезнью легких страдали 19 (5 %) больных. Индекс массы тела в обеих группах составил 29.

Таким образом, с учетом критериев включения и исключения в исследование были вовлечены больные из рутинной клинической практики, течение заболевания у которых было неосложненным, что послужило поводом для ранней выписки и реабилитации в амбулаторных условиях. Все пациенты получили рекомендацию о приеме предписанных препаратов, а также модификации образа жизни, отказа от вредных привычек. Медикаментозная терапия представляла собой различные комбинации препаратов: ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, аторвастатина (в дозе 40 или 80 мг), пантопразола,  $\beta$ -блокатора (метопролола сукцинат, карведилол), и-АПФ (эналаприл) или блокатора ангиотензиновых рецепторов (валсартан или кандесартан). Данные представлены в таблице 4.

Во время каждого последующего визита или телефонного контакта приверженность терапии поощрялась устно, а также были повторно даны рекомендации о продолжении приема в случаях остановки, прекращения терапии. Комплаенсом считался прием как минимум тройной терапии, включавшей комбинацию ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля и статина.

Среди всех пациентов носительство аллели *CYP2C19\*2* выявлено у 105 человек: 91 (25,1 %) гетерозигота (генотип \*1/\*2) и 14 (3,9 %) гомозигот (генотип

\*2/\*2). Аллель *CYP2C19*\*3 диагностирована у 6 (1,7 %) гетерозигот (генотип \*1/\*3). Дикий тип, то есть норма, определен у 252 пациентов.

Исходные данные согласно делению пациентов по генотипу с отсутствием или наличием аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, представлены в таблице 3. Изначально была выявлена разница между сформированными группами в глубине ИМ: у большей части пациентов с наличием LOF-аллелей в сравнении с группой дикого типа имелся крупноочаговый ИМ (86,5 против 77,4 %,  $p = 0,047$ ). Данная клиническая ситуация предполагала, что у группы пациентов с LOF-аллелями концентрация тропонина будет выше (4,71 против 3,2 нг/мл,  $p = 0,049$ ). По этой же причине (наличия крупноочагового ИМ) КДО ЛЖ и КСО ЛЖ больше в группе больных с LOF-аллелями в сравнении с пациентами с нормальным генотипом (соответственно 107 и 99 мл,  $p = 0,015$ ; 50 и 45 мл,  $p = 0,048$ ). Прочие данные не имели клинической или статистической разницы между группами пациентов. Более детально клинические и лабораторные данные представлены в таблице 3.

**Таблица 3** – Сравнение дооперационных показателей пациентов исследования

Показатель	Популяция исследования <i>CYP2C19</i> , n = 363	Группа <i>CYP2C19</i> дикий тип, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 или *3, n = 111	Точный двусторонний критерий Фишера, p
	Количество (%)			
Мужчины	286 (78,8)	192 (76,2)	94 (84,7)	0,072
Передний ИМ	96 (54)	140 (55,6)	56 (50,5)	0,424
Непередний ИМ	167 (46)	112 (44,4)	55 (49,5)	
Повторный ИМ	61 (17)	39 (15)	22 (20)	0,361
Q-позитивный ИМ	291 (80,2)	195 (77,4)	96 (86,5)	0,047*
Q-негативный ИМ	72 (19,8)	57 (22,6)	15 (13,5)	
Табакокурение	213 (59)	143 (57)	70 (63)	0,298
АГ, степень				0,324
0 – нет АГ	61 (16,8)	41 (16,3)	20 (18)	
1	16 (4,4)	8 (3,2)	8 (7,2)	
2	44 (12,1)	32 (12,7)	12 (10,8)	

3	242 (66,7)	171 (67,9)	71 (64)	
ИМ ЖТ	15 (4)	9 (4)	6 (5)	0,405
ИМ ФП	27 (7)	22 (9)	5 (4)	0,195
ИМ АВ	11 (3)	7 (3)	4 (4)	0,742
Язвенная болезнь	38 (10)	29 (12)	9 (8)	0,360
ХОБЛ	19 (5)	15 (6)	4 (4)	0,449
Сахарный диабет	65 (18)	49 (19)	16 (14)	0,299
Поражение ствола ЛКА	10 (3)	7 (3)	3 (3)	> 0,999
Поражение ПНА	227 (63)	161 (64)	66 (59)	0,480
Поражение ОА	151 (42)	102 (40)	49 (44)	0,564
Поражение ПКА	199 (55)	131 (52)	68 (61)	0,110
Реваскуляризация по поводу ИМ: ЧТКА ЧТКА + стент АКШ	24 (6,6) 335 (92,3) 4 (1,1)	19 (7,5) 230 (91,3) 3 (1,2)	5 (4,5) 105 (94,6) 1 (0,9)	0,652
Стент с лекарственным покрытием	15 (4,1)	13 (5)	2 (2)	0,249
	<b>Медиана [интерквартильный интервал] Среднее ± стандартное отклонение</b>			<b>U- критерий Манна – Уитни, p</b>
Возраст, лет	57 [51; 64] 57,02 ± 10,13	57 [51,75; 63] 57,02 ± 9,63	57 [50,5; 64] 57 ± 11,23	0,971
Холестерин общий, ммоль/л	5,4 [4,54; 6,33] 5,47 ± 1,24	5,495 [4,62; 6,3] 5,45 ± 1,16	5,29 [4,4; 6,38] 5,52 ± 1,41	0,883
ЛПНП, ммоль/л	3,34 [2,59; 4,18] 3,45 ± 1,26	3,38 [2,62; 4,18] 3,45 ± 1,14	3,2 [2,49; 4,22] 3,45 ± 1,49	0,556
ЛПВП, ммоль/л	1,01 [0,82; 1,28] 1,13 ± 0,53	1,03 [0,86; 1,28] 1,12 ± 0,45	0,97 [0,8; 1,27] 1,15 ± 0,68	0,341
Триглицериды, ммоль/л	1,91 [1,38; 2,75] 2,26 ± 1,42	1,93 [1,35; 2,75] 2,25 ± 1,45	1,9 [1,46; 2,72] 2,29 ± 1,37	0,743
Тропонин, нг/мл	3,8 [1,8; 12] 10,01 ± 13,59	3,2 [1,7; 10,68] 8,94 ± 12,47	4,71 [2; 15,8] 12,43 ± 15,62	0,049*



Гемоглобин, г/л	143 [132,5; 152] 140,79 ± 16,17	141,5 [131,75; 151] 139,83 ± 16	145 [136; 153] 142,97 ± 16,4	0,059
ФВ ЛЖ, %	53 [47; 58] 52,1 ± 8,49	53 [47; 59] 52,37 ± 8,33	52 [47; 57] 51,47 ± 8,85	0,356
КДО ЛЖ, мл	101 [86; 123] 107,71 ± 33,06	99 [84; 118] 104,8 ± 30,72	107 [91; 131,5] 114,26 ± 37,14	0,015*
КСО ЛЖ, мл	47 [36; 63] 52,82 ± 24,07	45 [36; 61] 51,18 ± 22,72	50 [40; 68] 56,51 ± 26,61	0,048*
Креатинин, мкмоль/л	95 [86; 107,95] 97,75 ± 19,3	96 [86; 107,5] 98,13 ± 19,4	94 [85,5; 107,9] 96,9 ± 19,13	0,760
Индекс массы тела	29 [26,0; 33,0] 29,4 ± 4,5	29,0 [26,0; 33,0] 29,3 ± 4,4	29,0 [26,0; 33,0] 29,4 ± 4,5	0,916

*Примечание.* АГ – артериальная гипертензия; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ИМ – инфаркт миокарда; ИМ АВ – инфаркт миокарда с атриовентрикулярной блокадой 2-й и 3-й степеней; ИМ ЖТ – инфаркт миокарда с желудочковой тахикардией; ИМ ФП – инфаркт миокарда с фибрилляцией предсердий; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; ЛКА – левая коронарная артерия; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; LOF – loss of function, потеря функции.

**Таблица 4** – Сравнение медикаментозной терапии к моменту выписки:  
норма против LOF \*2 или \*3

Показатель	Группа <i>CYP2C19</i> дикий тип, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 или *3, n = 111	Точный двусторонний критерий Фишера, p
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	252 (100)	111 (100)	> 0,999
Клопидогрель, n (%)	252 (100)	111 (100)	> 0,999
Метопролола сукцинат, n (%)	241 (96)	105 (95)	0,788
Карведилол, n (%)	8 (3)	4 (4)	0,761
Эналаприл, n (%)	240 (95)	106 (96)	> 0,999
Валсартан, n (%)	7 (3)	2 (2)	> 0,999
Кандесартан, n (%)	6 (2)	3 (3)	> 0,999
Аторвастатин 80 мг, n (%)	249 (99)	109 (98)	0,643
Аторвастатин 40 мг, n (%)	3 (1)	2 (2)	0,643
Пантопразол, n (%)	253 (100)	111 (100)	> 0,999

*Примечание.* LOF – loss of function, потеря функции.

Через 6 месяцев терапию клопидогрелем продолжали 350 (96,95 %) из 361 пациента. К 6-му месяцу терапии 186 пациентов получали дженерический клопидогрель. К 12-му месяцу разницы в продолжительности приема клопидогреля между группами генотипа нормального и сниженного метаболизма клопидогреля не выявлено. Данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5** – Сравнение терапии клопидогрелем на протяжении 12 месяцев: норма против LOF \*2 или \*3

Показатель	Группа <i>CYP2C19</i> дикий тип, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 или *3, n = 111	Точный двусторонний критерий Фишера, p
Прием клопидогреля к 12 месяцам, n (%)	239 (95)	108 (97)	> 0,568
Отказ от приема клопидогреля в течение 6 месяцев, n (%)	<b>1 месяц</b>		
	1 (1)	3 (3)	0,088
	<b>3 месяца</b>		
	1 (2)	0 (0)	> 0,999
	<b>6 месяцев</b>		
	6 (2)	0 (0)	0,183
Прием дженерического клопидогреля к 6 месяцам, n (%)	132 (54)	54 (50)	0,491

*Примечание.* LOF – loss of function, потеря функции.

Приверженность терапии (ацетилсалициловая кислота в сочетании с клопидогрелем и аторвастатином) на 12-й месяц составила в группе дикого типа 84 %, в группе LOF 85 % ( $\chi^2 = 0,147$ , p = 0,701); при этом приверженность к 24 месяцам была 75 % в группе дикого типа и 74 % в группе LOF ( $\chi^2 = 0,045$ , p = 0,833). Наиболее частой причиной низкой приверженности был отказ от терапии статинами. Пациенты часто были предрасположены к продолжению терапии клопидогрелем в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее, 82 % оставались на терапии клопидогрелем к 24 месяцам. Разницы в приверженности терапии (ни к ацетилсалициловой кислоте, ни к клопидогрелю, ни к статинам)

между группами не было. Продолжительность приема клопидогреля была сопоставима в группах, медиана времени составила 20 мес.

Конечные точки, включающие ишемические, геморрагические события, повторные операции по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также диагностированная онкопатология представлены в таблице 6.

**Таблица 6 – Клинические события через 12 и 60 месяцев**

Клинический исход	Все пациенты
	Частота событий n (% [95% ДИ])
<b>События в течение 12 месяцев</b>	
Сердечно-сосудистая смерть	6 (2 % [1; 4])
Повторный инфаркт миокарда	23 (6 % [4; 9])
Повторная госпитализация	120 (34 % [29; 39])
Кровотечение	14 (4 % [2; 6])
<b>События в течение 60 месяцев</b>	
Смерть	32 (9 % [6; 12])
Повторный инфаркт миокарда	42 (12 % [9; 15])
Инсульт	8 (2 % [1; 4])
Перенесенная повторная ЧТКА	165 (47 % [42; 52])
Перенесенное аортокоронарное шунтирование	11 (3 % [2; 5])
Онкологическое заболевание	29 (8 % [6; 11])
<b>Сердечно-сосудистые оперативные вмешательства в течение 60 месяцев</b>	
Имплантация ИКД, n (%)	15 (4,3)
Имплантация электрокардиостимулятора, n (%)	4 (1,1)
Протезирование аорты, n (%)	2 (0,6)
Сосудистая операция, n (%)	15 (4,3)

*Примечание.* ДИ – доверительный интервал; ИКД – искусственный кардиовертер-дефибриллятор; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

### 3.2 Ассоциация полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и частоты развития первичной конечной точки (смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда, инсульт) в течение 60 месяцев наблюдения

В течение 60 мес. после оперативного вмешательства был потерян контакт с двумя пациентами. За этот период у 71 пациента из 361 произошло событие первичной комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, повторный ИМ, инсульт): 50 (20 % [95% ДИ 16; 25]) в группе дикого генотипа и 21 в группе LOF \*2 + \*3 (19 % [95% ДИ 13; 27]). Таким образом, статистически значимой разницы относительно первичной конечной точки между группами не обнаружено (ОР 0,99 [95% ДИ 0,59; 1,65], лог-ранк тест,  $p = 0,965$ ). Данные представлены в таблице 7 и на рисунке 2.

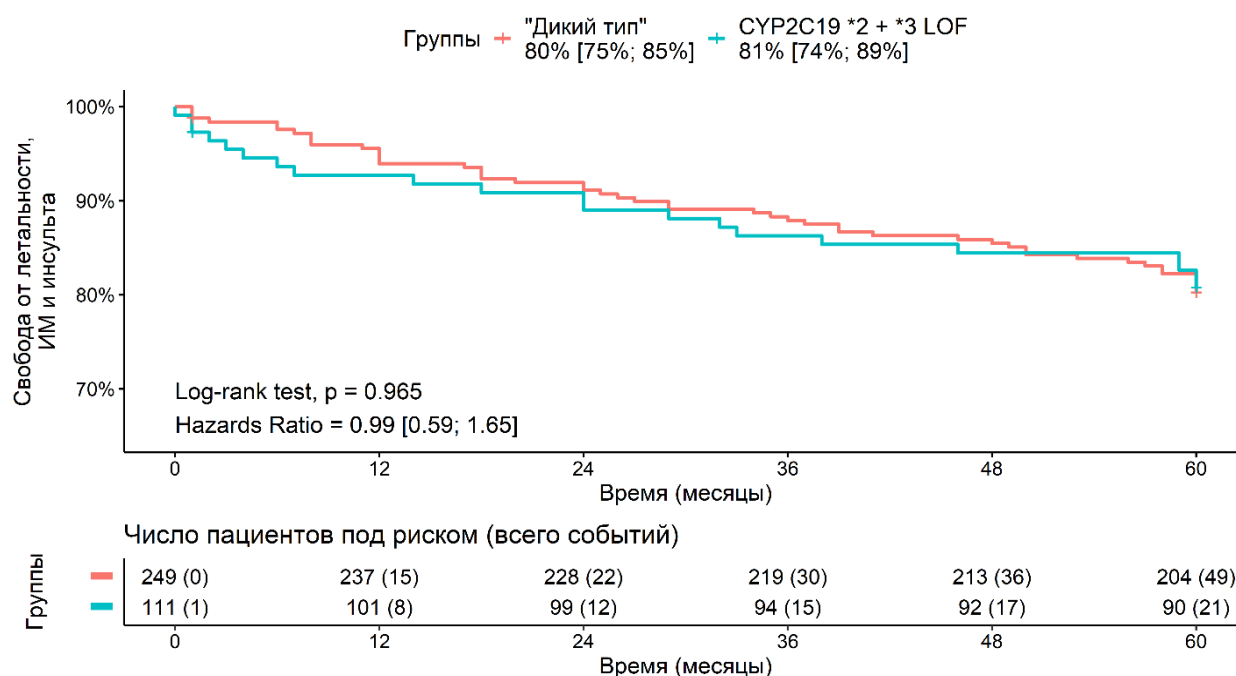
Связь носительства LOF-аллелей гена *CYP2C19* и наступления первичной конечной точки также не обнаружена при отдельном анализе каждой аллели: комбинация гомо- и гетерозиготы LOF *CYP2C19*\*2 против дикого типа (ОР 1,00 [95% ДИ 0,60; 1,68],  $p = 0,998$ ); гетерозигота LOF *CYP2C19*\*3 против дикого типа (ОР 0,86 [95% ДИ 0,12; 6,20], лог-ранк тест,  $p = 0,882$ ).

**Таблица 7** – Сравнение осложнений в течение 60 месяцев: норма против LOF \*2 или \*3

Осложнение	Группа <i>CYP2C19</i> дикий тип, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 + *3, n = 111	Сравнение кривых риска в течение 60 месяцев	
	Количество событий (кумулятивный риск 60 мес., % [95% ДИ])		Модель Кокса, ОР [95% ДИ]	Лог-ранк тест, p
Летальность от всех причин	22 (9 % [5; 12])	10 (9 % [4; 14])	1,05 [0,5; 2,2]	0,906
Повторный ИМ	28 (11 % [7; 15])	14 (13 % [6; 19])	1,14 [0,6; 2,2]	0,689
Инсульт	7 (3 % [1; 6])	1 (1 % [0; 5])	0,32 [0; 2,6]	0,260
Летальность от всех причин, повторный ИМ, инсульт	50 (20 % [16; 25])	21 (19 % [13; 27])	0,99 [0,6; 1,7]	0,965
Перенесенная повторная ЧТКА	110 (46 % [39; 52])	55 (50 % [40; 59])	1,13 [0,8; 1,6]	0,445

Перенесенное АКШ	8 (3 % [2; 6])	3 (3 % [1; 8])	0,85 [0,2; 3,2]	0,813
------------------	-------------------	-------------------	-----------------	-------

*Примечание.* АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДИ – доверительный интервал; ИМ – инфаркт миокарда; ОР – отношение рисков; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; LOF – loss of function, потеря функции.



**Рисунок 2** – График достижения первичной конечной точки в течение 60 месяцев

*Примечание.* ИМ – инфаркт миокарда; LOF – loss of function, потеря функции.

### 3.3 Связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и частоты развития комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 месяцев наблюдения (вторичная конечная точка)

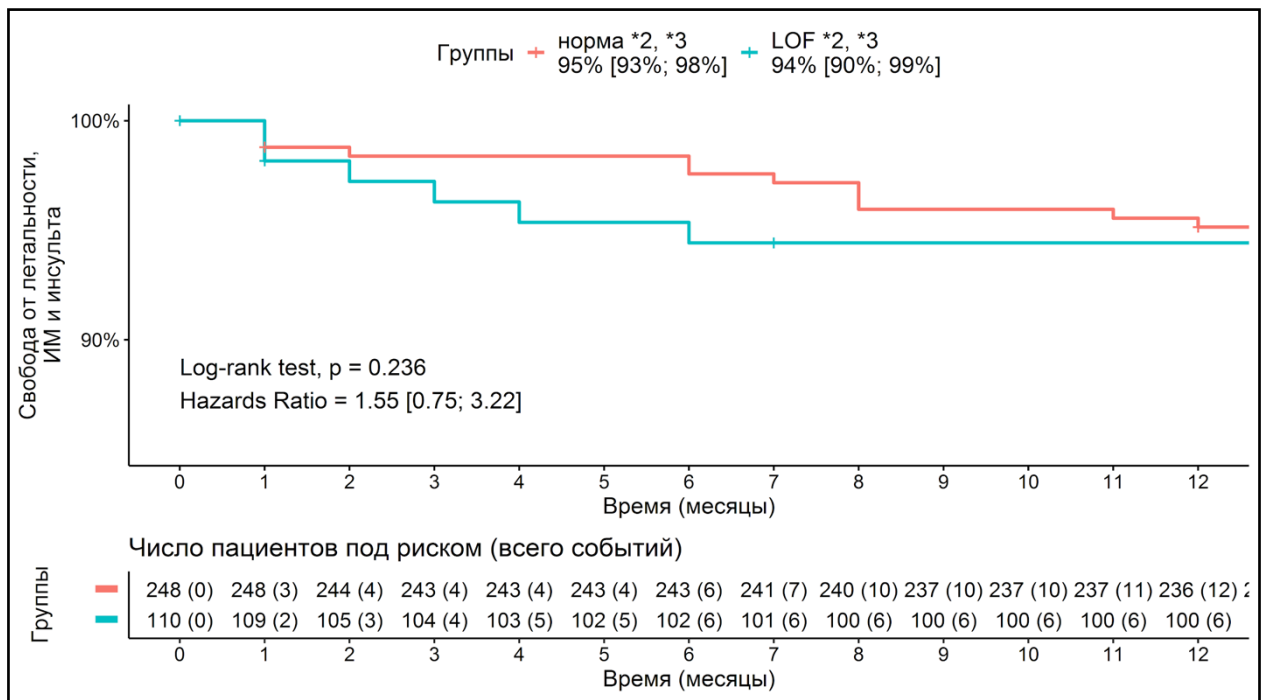
За период наблюдения 12 мес. у 30 пациентов из 361 произошло событие вторичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт): 18 (7 % [95% ДИ 5; 11]) в группе дикого генотипа и 12 (11 % [95% ДИ 6; 18]) в группе LOF \*2 + \*3. Данные события не имели статистического различия (ОШ 1,6 [95% ДИ 0,7; 3,6], p = 0,301). Данные представлены в таблице 8.

**Таблица 8** – Клинические исходы в течение 12 месяцев наблюдения

Клинический исход	Группа <i>CYP2C19</i> дикий тип, n = 252	Группа <i>CYP2C19</i> LOF *2 или *3, n = 111	ОШ [95% ДИ]	Р
Комбинированная точка (сердечно-сосудистая смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт), n (% [95% ДИ])	18 (7 % [5; 11])	12 (11 % [6; 18])	1,6 [0,7; 3,6]	0,301
Сердечно-сосудистая смерть, n (% [95% ДИ])	5 (2 % [1; 4])	1 (1 % [0; 5])	0,5 [0; 4,4]	0,676
Повторный инфаркт миокарда, n (% [95% ДИ])	13 (5 % [3; 9])	10 (10 % [5; 17])	2 [0,7; 5,1]	0,152
Инсульт, n (% [95% ДИ])	1 (0 % [0; 2])	1 (1 % [0; 5])	2,4 [0; 192,2]	0,499
Повторная госпитализация, n (% [95% ДИ])	78 (31 % [25; 37])	42 (40 % [31; 50])	1,5 [0,9; 2,5]	0,085
Кровотечение, n (% [95% ДИ])	11 (4 % [2; 8])	3 (3 % [1; 8])	0,7 [0,1; 2,5]	0,765

*Примечание.* ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; LOF – loss of function, потеря функции.

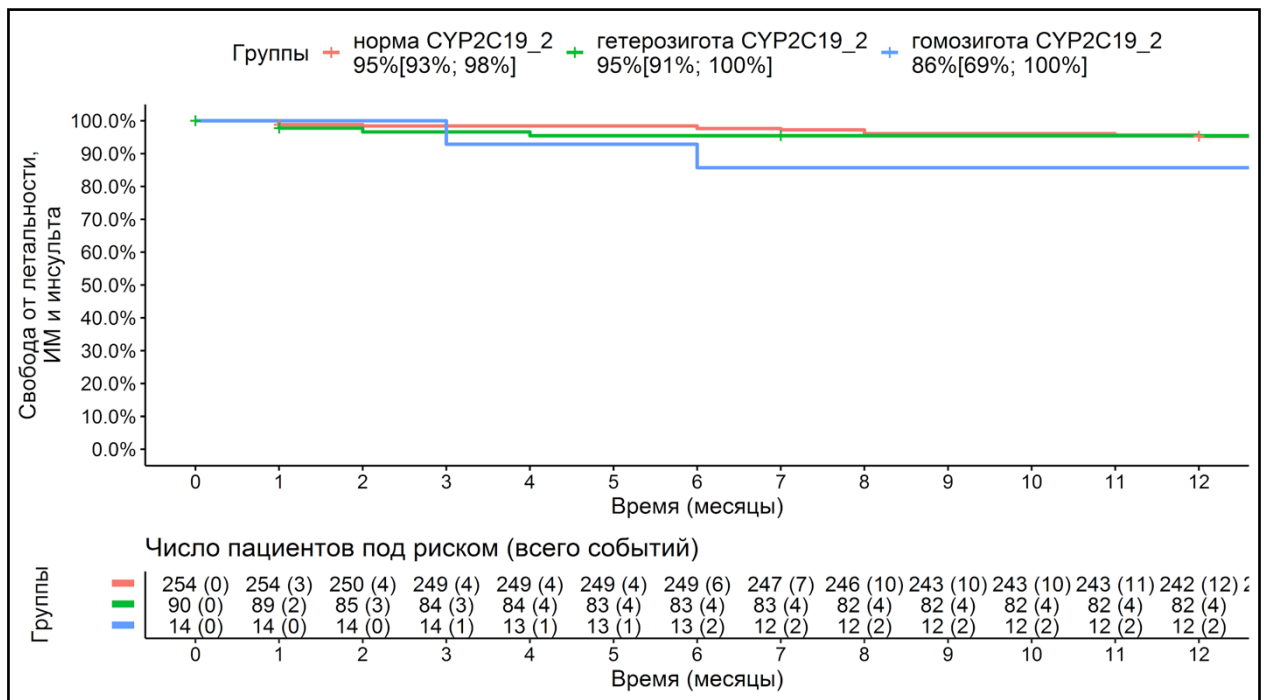
Носительство LOF-аллелей гена *CYP2C19* в сравнении с диким типом не являлось предиктором наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) в течение 12 мес. наблюдения (ОШ 1,55 [95% ДИ 0,75; 3,22],  $p < 0,236$ ). Данные представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3** – Комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 месяцев): группа дикого типа (нормы) против объединенной группы (\*2, \*3)

*Примечание.* ИМ – инфаркт миокарда; LOF – loss of function, потеря функции.

Однако в анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) по сравнению с диким типом (\*1/\*1) и гетерозиготой (\*1/\*2) связан с комбинированными осложнениями в течение 12 мес. наблюдения (ОШ 6,34 [95% ДИ 1,57; 22,23],  $p < 0,005$ ). Данные отображены на рисунке 4.



**Рисунок 4** – Комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 месяцев) в группах дикого типа (нормы), гетерозиготы (\*1/\*2) и гомозиготы (\*2/\*2)

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

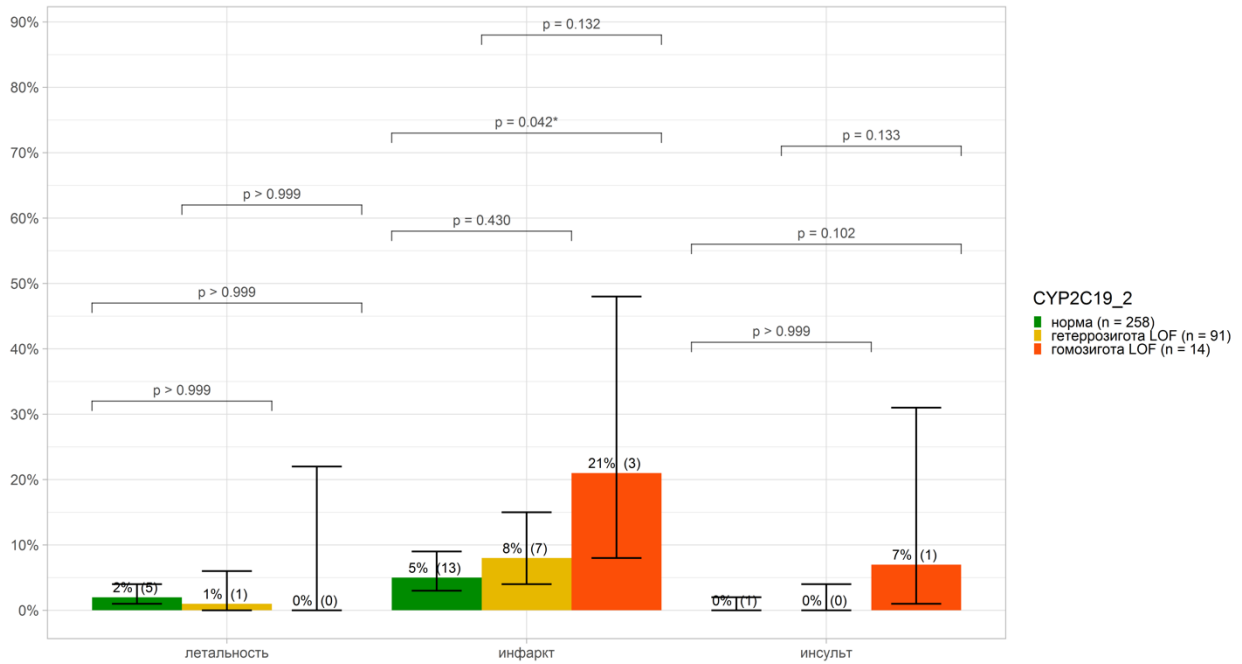
### 3.4 Связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) и частоты развития повторного инфаркта миокарда у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации в течение 12 и 60 месяцев (вторичная конечная точка)

#### 3.4.1 Повторный инфаркт миокарда через 12 месяцев наблюдения

За годичный период наблюдения повторный ИМ развился у 23 (6 % [95% ДИ 4; 9]) пациентов. Данные представлены на рисунке 5.

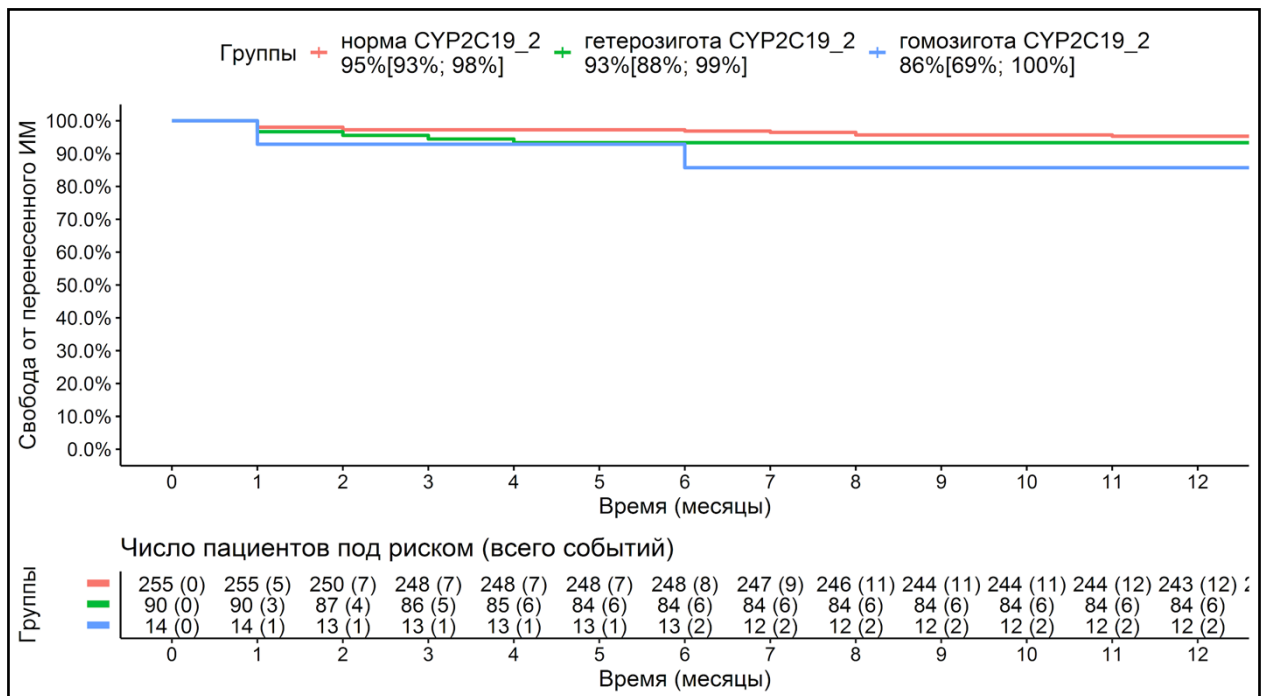
В анализе путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлено, что гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) по сравнению с диким типом (\*1/\*1) и гетерозиготой (\*1/\*2) связан с риском развития ИМ в течение 12 мес. наблюдения (ОШ 5,45 [95% ДИ 1,14; 19,97],  $p < 0,016$ ). Данные представлены на рисунке 6.





**Рисунок 5 – Вторичные конечные точки в течение 12 месяцев: норма (\*1/\*1) против носителей LOF-аллелей (\*1/\*2, \*2/\*2)**

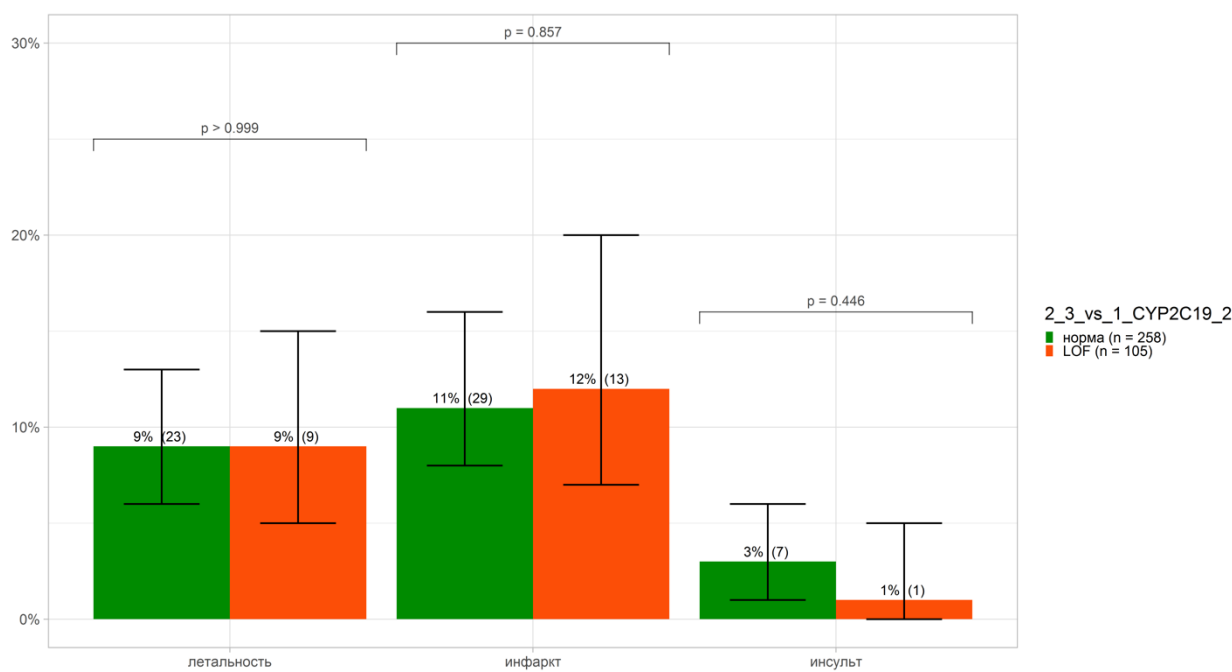
*Примечание.* LOF – loss of function, потеря функции.



**Рисунок 6 – График достижения вторичной конечной точки (инфаркт миокарда в течение 12 месяцев): \*2/\*2 против \*1/\*1, \*1/\*2**

*Примечание.* ИМ – инфаркт миокарда.

При этом в объединенной группе носительство хотя бы одной LOF-аллели (\*2/\*2 + \*1/\*2 + \*1/\*3) *CYP2C19* не обнаруживало статистически значимой связи с повторным ИМ (ОШ 2,19 [95% ДИ 0,92; 5,17],  $p < 0,070$ ). Данные представлены на рисунке 7.



**Рисунок 7** – Вторичная конечная точка (инфаркт миокарда в течение 12 месяцев): норма против объединенной группы LOF-аллелей

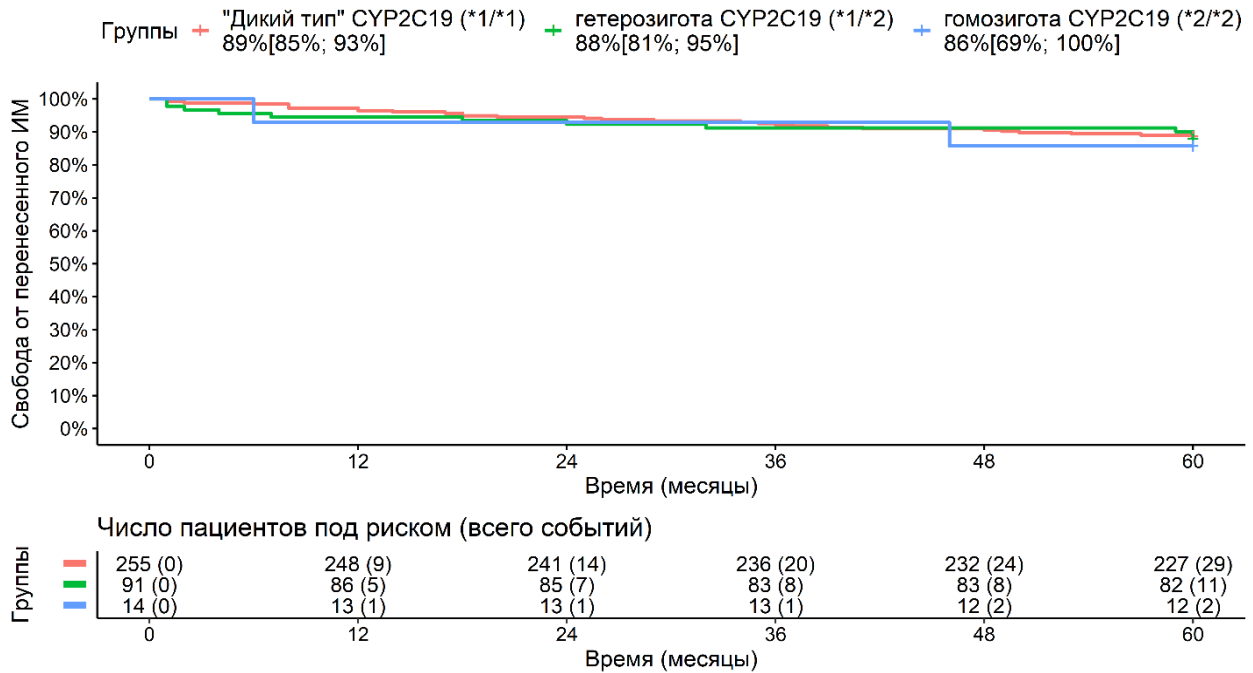
*Примечание.* LOF – loss of function, потеря функции.

### 3.4.2 Повторный инфаркт миокарда через 60 месяцев наблюдения

За 5-летний период наблюдения повторный ИМ развился у 42 (12 % [95% ДИ 9; 15]) пациентов.

При анализе путем построения однофакторных моделей регрессии Кокса не выявлено статистически значимой связи гомозиготного варианта *CYP2C19* (\*2/\*2) по сравнению с диким типом (\*1/\*1) и гетерозиготой (\*1/\*2) с развитием ИМ в течение 60 мес. наблюдения (соответственно ОР 1,28 [95% ДИ 0,31; 5,38],  $p = 0,733$  и ОР 1,19 [95% ДИ 0,26; 5,36],  $p = 0,823$ ). Данные представлены на рисунке 8.

В объединенной группе носительство хотя бы одной LOF-аллели (\*2/\*2 + \*1/\*2 + \*1/\*3) *CYP2C19* также не являлось статистически значимым предиктором повторного ИМ (ОР 1,14 [95% ДИ 0,60; 2,17], лог-ранк тест,  $p = 0,681$ ).



**Рисунок 8** – График достижения вторичной конечной точки: инфаркт миокарда в течение 60 месяцев

*Примечание.* ИМ – инфаркт миокарда.

### 3.5 Связь полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллель \*17) и частоты развития кровотечений у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации миокарда в течение 12 месяцев (вторичная конечная точка)

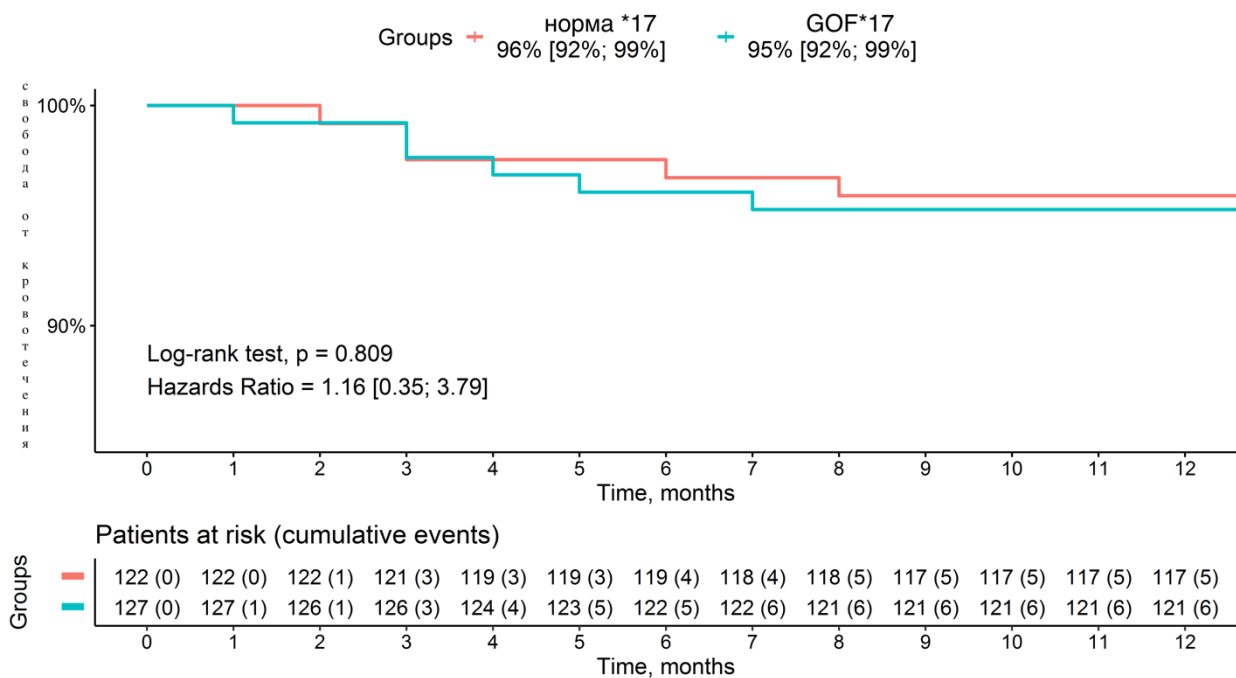
Носительство аллели *CYP2C19\*17* определено у 172 (47 %) пациентов: 144 гетерозигот (генотип \*1/\*17) и 28 гомозигот (генотип \*17/\*17).

За период наблюдения 12 мес. у 14 пациентов развилось кровотечение, потребовавшее переливания или госпитализации в стационар: у 8 (4 % [95% ДИ 2; 8]) больных с диким типом, у 3 (2 % [95% ДИ 1; 6]) – с гетерозиготным типом (\*1/\*17) и у 3 (11 % [95% ДИ 4; 27]) – с гомозиготным типом (\*17/\*17) *CYP2C19*. При этом частота кровотечений значимо не различалась между группами наличия или отсутствия GOF-аллелей (ОР 1,16 [95% ДИ 0,35; 3,79],  $p = 0,809$ ). Данные представлены на рисунке 9.

Однофакторная модель логистической регрессии не выявила достаточной предиктивной силы носительства гомозиготного варианта гена *CYP2C19\*17* (ОШ 3,5 [95% ДИ 0,76; 12,11],  $p = 0,067$ ).

Путем построения оптимальной многофакторной модели логистической регрессии выявлены следующие мультипликативные значимые предикторы 12-месячной терапии:

- ангиопластика без стентирования коронарной инфаркт-связанной артерии против ЧТКА со стентированием или АКШ увеличивает шансы 12-месячного кровотечения (ОШ 5,28 [95% ДИ 1,21; 20,09],  $p < 0,017$ );
- повышение возраста на  $k$  лет понижает шансы 12-месячного кровотечения (ОШ  $0,95^k$  [95% ДИ  $0,89^k$ ;  $1^k$ ],  $p < 0,048$ );
- повышение креатинина на  $k$  увеличивает шансы 12-месячного кровотечения (ОШ  $1,03^k$  [95% ДИ  $1,01^k$ ;  $1,06^k$ ],  $p < 0,010$ );
- наличие двух GOF-аллелей *CYP2C19\*17* (гомозигота) в сравнении с нормой и гетерозиготой увеличивает шансы развития кровотечения в течение 12 мес. после реваскуляризации (ОШ 6,47 [95% ДИ 1,27; 26,97],  $p < 0,013$ ).

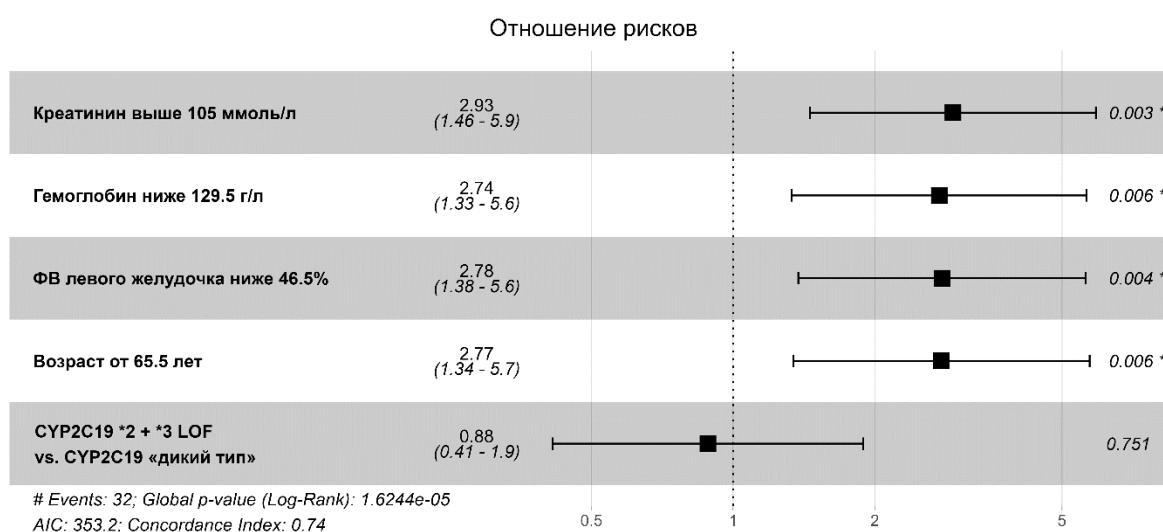


**Рисунок 9** – Вторичная конечная точка (кровотечение в течение 12 месяцев): норма против объединенной группы GOF-аллелей

*Примечание.* GOF – gain of function, усиление функции.

### 3.6 Предикторы смерти, не связанные с носительством аллелей гена *CYP2C19*, через 60 месяцев наблюдения

В дополнительно проведенном анализе путем построения многофакторной модели регрессии Кокса выявлены значимые предикторы летальности в течение 60 мес. наблюдения: креатинин крови более 105 мкмоль/л, гемоглобин менее 129,5 г/л, ФВ ЛЖ менее 46,5 %, а также возраст более 65,5 лет. Данные представлены на рисунке 10.



**Рисунок 10** – График предикторов летальности в течение 60 месяцев в многофакторной модели регрессии Кокса

*Примечание.* ФВ – фракция выброса; LOF – loss of function, потеря функции.

В еще одном проведенном анализе индекс массы тела не являлся предиктором ни комбинированной точки (смерть от всех причин, повторный ИМ, инсульт) в многофакторной регрессии Кокса (ОР 1,0 [95% ДИ 0,94; 1,05],  $p = 0,886$ ), ни смерти от всех причин (ОР 0,98 [95% ДИ 0,90; 1,06],  $p = 0,567$ ).

#### Глава 4. Обсуждение полученных результатов

Клопидогрель является пролекарством, терапевтические эффекты которого проявляются после метаболизма в печени. Цитохромы печени, участвующие в формировании активного клопидогреля, синтезируются под контролем генов. Полиморфизмы данных генов потенциально влияют на основные антитромботические свойства клопидогреля: от приемлемого до низкого или крайне высокого подавления функции тромбоцитов. Современные рекомендации и исследования предполагают ранний деэскалационный подход в лечении антиагрегантами после успешной реваскуляризации миокарда: ранний переход, через 1, 3 или 6 мес., на монотерапию или ацетилсалициловой кислотой, или и-P2Y<sub>12</sub> вплоть до 12 мес., а также пролонгирование той же монотерапии и-P2Y<sub>12</sub> на более длительный срок – до 5 лет [1, 2, 173].

Поэтому для возможности прогнозирования клинического эффекта клопидогреля в ближайшем или отдаленном периоде реваскуляризации по поводу ИМ необходимо понимать роль полиморфизмов гена, ответственного за метаболизм препарата, особенно принимая во внимание, что возможна монотерапия клопидогрелем в различные временные промежутки после реваскуляризации миокарда [7].

Двойная антитромботическая терапия является основой лечения пациентов с острым ИМ, которым выполняется реваскуляризация. Ацетилсалициловая кислота в комбинации с и-P2Y<sub>12</sub> – стандарт такой терапии в первые 12 мес. от начала развития ИМ. Выбор клопидогреля в качестве и-P2Y<sub>12</sub> до настоящего времени считается оптимальным в периоперационном периоде в случаях невозможности терапии более «мощными» препаратами, такими как тикагрелор и прасугрель, а также при наличии высокого и очень высокого риска кровотечений. В дальнейшем, в послеоперационном периоде, переход на клопидогрель с тикагрелора или прасугреля связан с непереносимостью первых препаратов из-за побочных эффектов, развитием геморрагических осложнений либо имеющейся ФП. Изучению одной из потенциальных причин клинической «слабости»

клопидогреля – генетических полиморфизмов гена *CYP2C19* – посвящено данное исследование.

В ранее проведенных исследованиях показана частота встречаемости полиморфизмов гена *CYP2C19* в различных популяциях, которая в среднем составляет около 30 % [5, 7]. В нашей работе также из 361 пациента у 111 выявлено наличие LOF-аллелей. Обращает на себя внимание сохранение «привычного» соотношения больных с наличием (около 30 %) и отсутствием полиморфизмов гена *CYP2C19* даже в структурированной инфарктной группе пациентов с острым коронарным синдромом.

В ранее проведенных анализах показана роль полиморфизмов гена *CYP2C19*, отвечающих за метаболизм клопидогреля. В исследовании TRITON-TIMI 38 терапия прасутрелем имела наибольшее преимущество в снижении частоты ишемических событий в сравнении с клопидогрелем в группе пациентов – носителей LOF-аллелей [112]. В другом же исследовании PLATO, включающем 10 285 больных ОКС с проведенным генетическим анализом, тикагрелор в сравнении с клопидогрелем был более эффективен в профилактике повторных ишемических событий вне зависимости от генотипа *CYP2C19*: 8,6 против 11,2 % (ОШ 0,77 [95% ДИ 0,60; 0,99],  $p = 0,0380$ ) у носителей любой LOF-аллели; 8,8 против 10,0 % (ОШ 0,86 [95% ДИ 0,74; 1,01],  $p = 0,0608$ ) у пациентов без LOF-аллелей. При этом не получено статистически значимого различия между двумя препаратами по количеству ишемических событий у пациентов с нормальным генотипом *CYP2C19*. В группе клопидогреля повторные события на 30-й день наблюдения достоверно чаще возникали у больных с LOF-аллелями (5,7 против 3,8 %,  $p = 0,028$ ), что приводило к раннему различию в частоте событий в группах лечения пациентов с разными генетическими вариантами *CYP2C19* [171].

В результате проведенного нами исследования не выявлено связи полиморфизмов гена *CYP2C19* с развитием комбинированной конечной точки (смерть, ИМ, инсульт) в течение 60 мес. наблюдения. Возможным объяснением данного результата может быть относительно небольшое количество ишемических событий в группах – меньшее, чем предполагалось до исследования. Пациенты

продолжали принимать двойную терапию более 12 мес., и медиана времени приема клопидогреля составила 20 мес., что способствовало снижению частоты ишемических исходов.

Разницы во влиянии носительства LOF-аллелей гена *CYP2C19* в сравнении с нормальными аллелями на комбинированную точку (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) также не было получено в более раннем анализе данных – через 12 мес. наблюдения. Различные исследователи высказывали предположение о вероятном увеличении количества ишемических событий в первые 12 мес. наблюдения в группе LOF-аллелей метаболизма клопидогреля. Однако наши результаты этого не подтвердили. Тем не менее результат вторичного анализа повторных ИМ в течение 12 мес. в нашем исследовании выявил значимость наличия гомозиготного варианта *CYP2C19\*2* (\*2/\*2). Носительство указанного варианта увеличивает вероятность развития повторного ИМ в сравнении с диким типом и гетерозиготой (ОШ 5,45 [95% ДИ 1,14; 19,97],  $p < 0,016$ ). В последующем же взаимосвязь с наличием гомозиготного варианта LOF-аллелей снижается: в течение 60 мес. наблюдения не выявлено статистической разницы в частоте событий ни в группе только гомозиготного генотипа (\*2/\*2), ни в объединенной группе (\*2/\*2 + \*1/\*2 + \*1/\*3) в сравнении с диким типом. То есть взаимосвязи полиморфизмов гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) с развитием повторного ИМ в течение 5-летнего периода наблюдения не обнаружено.

Таким образом, полученные нами данные сопоставимы с результатами анализа 32 исследований, проведенного M.V. Holmes и соавт. и включавшего 42 016 пациентов: не было выявлено ассоциации особенностей генотипа *CYP2C19* с сердечно-сосудистыми событиями, хотя носительство дефектных аллелей *CYP2C19* обуславливало снижение уровня активного метаболита клопидогреля в крови пациентов [80].

В исследовании, проведенном на популяции жителей Сибири, показана взаимосвязь полиморфизмов гена *CYP2C19* с риском тромбоза стента [6]. В нашей работе не выявлено ассоциации полиморфизмов гена и тромбозов установленных стентов. Вероятно, предотвращение ранних ишемических событий после



реваскуляризации, таких как тромбоз стента, повторный ИМ, можно объяснить «агрессивной» антитромботической терапией во время госпитализации (для всех пациентов исследования нагрузочная доза клопидогреля 600 мг и дальнейший курс в течение 7 дней 150 мг/сут. с последующим переходом на поддерживающую дозу 75 мг/сут.). Данная стратегия приводит к снижению высокой активности тромбоцитов в периоперационном и раннем послеоперационном периодах, уменьшая, в частности, риск такого грозного осложнения, как тромбоз стента, и обуславливает снижение количества повторных ишемических событий в отдаленном периоде [25, 115, 169]. Однако имеется более поздний метаанализ исследований, в котором выявлено, что использование высоких доз клопидогреля у пациентов – носителей LOF-аллелей не приводило к снижению как клинических конечных точек, так и суррогатных (высокая активность тромбоцитов на терапии антиагрегантами) [127]. Недостатком нашего исследования является отсутствие анализа остаточной активности тромбоцитов в послеоперационном периоде, поэтому оценить непосредственные параклинические эффекты клопидогреля в разных группах было невозможно.

В субанализе исследования ADAPTABLE высокие и низкие дозы ацетилсалициловой кислоты на фоне и-P2Y<sub>12</sub> (большая часть пациентов принимали клопидогрель) имели схожие эффективность и безопасность [68]. Использование в исследовании ацетилсалициловой кислоты в дозе 125 мг/сут. являлось своеобразным стандартом в нашей клинической практике во время проведения исследования. Несколько потенциальных объяснений этому: во-первых, это привычная доза препарата – четверть стандартной таблетки ацетилсалициловой кислоты (500 мг); во-вторых, попытка преодолеть повышенную агрегацию тромбоцитов большей (должной) дозой ингибитора циклооксигеназы-2.

Необходимо отметить, что эффективность антиагрегантной терапии зависит от технически правильно выполненной процедуры реваскуляризации – ангиопластики (с имплантацией стента или без) инфаркт-связанной артерии и прочих хирургически значимых стенозов коронарных артерий. Технически корректная ангиопластика с имплантацией стента в коронарную артерию

обуславливает эффективность реваскуляризации в отдаленный период: снижается количество повторных реваскуляризаций, тромбозов стентов и связанных с ними фатальных исходов [31].

Таким образом, преодолев стационарный этап ранних ишемических событий, можно с известной осторожностью сделать вывод о снижении значимости генетических факторов метаболизма клопидогреля на клинические исходы, что и было выявлено в нашем исследовании. Данное утверждение перекликается с выводами исследования P.G. Thorne и соавт., в котором при продолжительном 10-летнем наблюдении за пациентами после реваскуляризации по поводу ОКС с подъемом ST в сравнении с общей популяцией выявлена 2% разница в смертельных событиях [156]. Поэтому можно предположить важнейшую роль условного ишемического фактора в периинфарктный период, включающего известные осложнения, ослабевающего в течение времени, при этом предрасполагающий генетический фактор (полиморфизмы гена *CYP2C19*) обладает не столь высокой ассоциацией с неблагоприятными событиями.

Все пациенты проведенного исследования имели острый ИМ, что является самостоятельным предиктором развития будущих ишемических событий в течение времени наблюдения. Связь снижения метаболизма клопидогреля в результате генетической предрасположенности и ишемических событий в отдаленном периоде ИМ была показана в нескольких работах [111, 128, 143, 163]. Так, например, в когортном исследовании J.P. Collet и соавт. выявлена ассоциация между носительством LOF-аллели и событиями первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, повторная неотложная реваскуляризация) у молодых пациентов с ИМ, при этом нефатальный инфаркт являлся доминирующим компонентом указанной точки и чаще развивался в группе носителей LOF-аллелей (ОШ 5,57 [95% ДИ 1,94; 16,01],  $p < 0,001$ ) [48].

Следует отметить работу D.L. Bhatt и соавт., в которой выявлено повышение риска ишемических и геморрагических событий у носителей LOF-аллелей *CYP2C19* как в группе пациентов, получавших клопидогрель, так и в группе плацебо [35]. Одним из множества возможных объяснений может являться то, что,

по данным С. Bertrand-Thiébaud и соавт., носители LOF-аллелей *CYP2C19* имеют высокий уровень провоспалительных маркеров: повышенный уровень интерлейкина-6 и С-реактивного белка может быть объяснен через снижение метаболизма арахидоновой кислоты и ее метаболитов у данной группы лиц [34].

Интерпретируя результаты нашей работы и сопоставляя их с представленными данными других авторов, мы можем сделать вывод о взаимосвязи гомозиготного варианта *CYP2C19\*2* (\*2/\*2) с частотой развития нефатального ИМ в течение 12 мес. При более длительном наблюдении (60 мес.) роль полиморфизма снижается, что, возможно, связано с прекращением рекомендуемого курса терапии после 12 мес. приема, хотя более половины пациентов продолжали прием в среднем до 20 мес. При этом потенциального значения провоспалительных факторов, влияющих на развитие неблагоприятных событий, не выявлено. Необходимо отметить косвенный анализ этого заключения, так как мы не обнаружили значимого различия в частоте ИМ или фатальных событий между группами с LOF-аллелями *CYP2C19* и без таковых.

Наличие GOF-аллелей *CYP2C19* (\*17), способствующих увеличению концентрации активных метаболитов клопидогреля, повышает риск развития кровотечения у пациентов на фоне лечения. Однако в доступной литературе наблюдаются различия в выводах: от отсутствия до повышенного риска геморрагий [56, 77, 147]. Так, в исследовании PLATO у пациентов, имеющих генотип GOF *CYP2C19*, частота больших кровотечений была значительно выше, чем у больных с диким типом или LOF-аллелями (11,9 против 9,5 % соответственно,  $p = 0,022$ ) [171].

В нашем исследовании за 12-месячный период наблюдения у 14 пациентов развилось кровотечение, потребовавшее переливания или госпитализации в стационар: у 4 % пациентов с диким типом, 2 % – с гетерозиготным типом, 11 % – с гомозиготным типом *CYP2C19\*17*. С использованием многофакторной модели логистической регрессии были выявлены предикторы кровотечения, такие как ЧТКА инфаркт-связанной артерии, повышение креатинина в сочетании с носительством GOF-аллелей *CYP2C19* (\*17/\*17). При этом в однофакторном

анализе наличие GOF-аллелей не имело клинического значения в развитии больших кровотечений. С учетом особенностей проведения исследования, выбранных вторичных конечных точек оценить малые или клинически невыраженные кровотечения не представлялось возможным. Этот факт не позволяет сделать окончательный вывод о значимости GOF-аллелей, однако предполагает несколько повышенный риск кровотечения в сочетании с другими факторами. Значение же GOF-аллелей как предиктора развития ишемических событий не выявлено в ходе исследования.

Интересные данные получены А.С. Воробьевым и соавт.: в результате длительного 7-летнего наблюдения за пациентами с ИМ выявлена ассоциация генотипа *CYP2C19\*2* с ишемическими событиями, а генотипа *CYP2C19\*17* – с наличием коронарного атеросклероза и повторной реваскуляризацией миокарда в отдаленном постинфарктном периоде [5]. В сравнении с нашей работой есть значимые отличия. Пациенты являлись жителями северного региона России. Набор в исследование проводился с 2015 по 2022 г. и, соответственно, предполагает более современные подходы к медикаментозной терапии и достижению целевых уровней артериального давления и ЛПНП, использование современных стентов; однако данных о средней продолжительности наблюдения в исследовании нет. Не все пациенты принимали клопидогрель, 28 % получали тикагрелор. Частота сердечно-сосудистой смерти была достаточно высокой (9 %), а показатели повторных ИМ и реваскуляризаций – невысокими (3 и 21 % соответственно), тромбоз стента развился в 3 % случаев. Конечная точка была комбинированной (смерть, повторный ИМ, тромбоз стента/шунта, реваскуляризация миокарда). Таким образом, полученные различия в заключениях по поводу связи между полиморфизмами гена *CYP2C19* и событиями можно объяснить разностью этнических групп, изначально выбранной антитромботической терапией, хотя авторы и указывают на независимость предикторов ишемических событий, а также разницей в частоте повторных реваскуляризаций и ИМ, подчеркивая различия в региональных подходах к терапии, и выбранной конечной точкой, значимость которой может предопределять частота реваскуляризаций.

В нашем исследовании прочими предикторами смерти от всех причин, не связанными с генотипом, были возраст более 65,5 лет, уровень гемоглобина, повышение креатинина крови и снижение ФВ ЛЖ, что совпадает с имеющимися представлениями о неблагоприятных событиях в постинфарктном периоде [71, 85, 91, 110, 175].

Таким образом, представленная работа является еще одним шагом, расширяющим наши знания о значимости клинического применения клопидогреля у пациентов после успешной коронарной реваскуляризации в целом и о взаимосвязи полиморфизма гена *CYP2C19* и отдаленных неблагоприятных событий в частности. Резюмируя вышеизложенное и отвечая на поставленный вопрос, мы можем с должной долей уверенности утверждать, что, основываясь на текущих знаниях, применение клопидогреля в сочетании с определением генотипа позволяет выбрать оптимальную антитромбоцитарную терапию у пациентов, профилактируя потенциальные ишемические и геморрагические осложнения на протяжении длительного периода.

### **Ограничения исследования**

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Исследование является одноцентровым, что затрудняет экстраполирование полученных данных на общую популяцию. Относительно небольшое количество пациентов могло повлиять на результаты интерпретации полученных данных как в раннем, так и отдаленном периоде. В исследовании произошло меньшее, чем предполагалась, число неблагоприятных событий, а также выявлена меньшая разница в этих событиях между группами нормального и LOF-генотипа.

Учитывая особенности проведения исследования, оценить комплаенс терапии более 24 мес., в частности прием статинов, ацетилсалициловой кислоты, не удалось. Низкая частота использования стентов, выделяющих лекарственное средство, также могла отразиться на отдаленных результатах. Контроль достижения целевых значений артериального давления, ЛПНП не проводился;

можно предположить влияние этих факторов на результаты исследования в отдаленном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) не связаны с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений – комбинированной точки (смерти от всех причин, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 60 мес. наблюдения (первичная конечная точка).

2. Полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели \*2, \*3) не связаны с большей частотой развития сердечно-сосудистых осложнений – комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, связан с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий – комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного ИМ, инсульта) у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. наблюдения.

3. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*2/\*2) носительства аллелей, снижающих метаболизм клопидогреля, связан с повышенным риском повторного ИМ у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда в течение 12 мес.; в более длительном периоде наблюдения – до 60 мес. после исходного события – не выявлено связи данного полиморфизма гена и повторного инфаркта миокарда.

4. Гомозиготный вариант *CYP2C19* (\*17/\*17) носительства аллелей, повышающих метаболизм клопидогреля, связан с риском развития кровотечений у пациентов с ИМ после реваскуляризации миокарда на протяжении 12 мес. терапии клопидогрелем лишь в сочетании с другими факторами.

5. Пожилой возраст (более 65,5 лет), повышенный уровень креатинина (выше 105 мкмоль/л), снижение гемоглобина (менее 129,5 г/л) и систолической функции сердца (менее 46,5 %) у пациентов с ИМ являются предикторами преждевременной смерти в отдаленном периоде.

### Практические рекомендации

1. В ранний период ИМ целесообразно проведение генетического тестирования (определение полиморфизмов гена *CYP2C19*) для выявления пациентов, которые потенциально могут иметь сниженный или повышенный метаболизм клопидогреля.

2. Пациентам с генотипом, предопределяющим сниженный метаболизм клопидогреля, должна быть назначена альтернативная терапия и-P2Y<sub>12</sub> (тикагрелор или прасугрель) на срок до 12 мес. после ИМ для профилактики повторного инфаркта миокарда.

3. Пациентам с генотипом, предопределяющим нормальный метаболизм клопидогреля, должна быть назначена терапия клопидогрелем в предпочтении другим и-P2Y<sub>12</sub> (тикагрелор или прасугрель) на срок до 12 мес. после ИМ для профилактики геморрагических осложнений.

4. В отдаленном периоде (по прошествии более 12 мес.) после ИМ целесообразно назначать терапию клопидогрелем при отсутствии высокого риска кровотечений.



## Список сокращений

АВ – атриовентрикулярный  
АГ – артериальная гипертензия  
АКШ – аортокоронарное шунтирование  
ДИ – доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
и-АПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента  
и-Р2Y<sub>12</sub> – ингибитор Р2Y<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКД – искусственный кардиовертер-дефибриллятор  
ИМ – инфаркт миокарда  
КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка  
КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка  
КФК-МВ – МВ-фракция креатинфосфокиназы  
ЛКА – левая коронарная артерия  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ОА – огибающая артерия  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОР – отношение рисков  
ОШ – отношение шансов  
ПДРФ-анализ – анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов  
ПКА – правая коронарная артерия  
ПНА – передняя нисходящая артерия  
СД – сахарный диабет  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФП – фибрилляция предсердий  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика  
ЭКГ – электрокардиограмма  
BARC – Bleeding Academic Research Consortium, Исследовательский академический консорциум по кровотечениям  
GOF – gain of function, набор функции  
LOF – loss of function, потеря функции  
QCA – Quantitative Coronary Analysis, количественный ангиографический анализ состояния коронарных артерий

### Список литературы

- 1 Аверков О. В. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 251-310.
- 2 Барбараш О. Л. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 4. – С. 149-202.
- 3 Бойцов С. А. и др. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89. – № 9. – С. 53-59.
- 4 Бражник В. А. и др. Факторы риска кровотечений у больных с острым коронарным синдромом: данные наблюдательного исследования ОРАКУЛ II // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 3. – С. 7-16.
- 5 Воробьев А. С. и др. Результаты исследования клинически значимых генотипов CYP2C19 у больных инфарктом миокарда в условиях северного региона России // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 10. – С. 20-24.
- 6 Зеленская Е. М. и др. Протокол: влияние сочетанного носительства CYP2C19\*2 и \*17 на эффективность лечения клопидогрелом // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 10 (150). – С. 113-117.
- 7 Кантемирова Б. И. и др. Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – № 6. – С. 392-404.
- 8 Кашталап В. В. и др. Предикторы риска развития ишемических и геморрагических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда в

- течение 18 месяцев наблюдения (по данным одноцентрового регистрового исследования) // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2023. – Т. 8. – № 2. – С. 93-109.
- 9 Лифшиц Г. И., Апарцин К. А. Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование ПРОТОКОЛ: Персонализированная терапия клопидогрелем при стентировании по поводу Острого Коронарного синдрома с учетом генетических полиморфизмов // *Качественная клиническая практика.* – 2015. – № 1. – С. 78-86.
- 10 Ложкина Н. Г. и др. Генетические маркеры риска развития острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – № 10. – С. 53-57.
- 11 Ложкина Н. Г. и др. Генетические предикторы пятилетних исходов перенесенного острого коронарного синдрома // *Российский кардиологический журнал.* – 2019. – № 10. – С. 86-90.
- 12 Пантелеев О. О. и др. Результаты реализации проекта по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в региональном сосудистом центре // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 16-24.
- 13 Панченко Е. П., Комаров А. Л. Фармакогенетика клопидогрела и ее клиническое значение // *Кардиология.* – 2012. – Т. 52. – № 9. – С. 44-52.
- 14 Петров А. Г. и др. Методический подход к прогнозированию риска нонкомплаенса пациентов с инфарктом миокарда // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 48-57.
- 15 Урванцева И. А. и др. Особенности течения госпитального этапа острого инфаркта миокарда у больных с различной тяжестью атеросклеротического поражения коронарного русла по шкале SYNTAX после эндоваскулярного лечения // *Атеросклероз.* – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 20-26.

- 16 Шарапова О.В. и др. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010-2019 гг.) // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 56-68.
- 17 A.J. Camm et al. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation // The American Journal of Cardiology. – 2012. – Vol. 110. – No. 2. – P. 270-276.
- 18 Abbott J. D., Goldberger J. J.  $\beta$ -blocker therapy after myocardial infarction: a little goes a long way // Journal of the American Heart Association. – 2023. – Vol. 12. – No. 15. – P. e030867.
- 19 Alasady M. et al. Myocardial infarction and atrial fibrillation: importance of atrial ischemia // Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. – 2013. – Vol. 6. – No. 4. – P. 738-745.
- 20 Alexander K. P. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – No. 19. – P. 2570-2589.
- 21 Ali M. A. S. et al. The frequency and nature of medication errors in hospitalized patients with acute coronary syndrome // International Journal of Clinical Pharmacy. – 2017. – Vol. 39. – P. 542-550.
- 22 Andersson C. et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64. – No. 3. – P. 247-252.
- 23 Armstrong P. W. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – No. 15. – P. 1379-1387.
- 24 Askari A. T. et al. The association between early ventricular arrhythmias, renin-angiotensin-aldosterone system antagonism, and mortality in patients

- with ST-segment-elevation myocardial infarction: Insights from Global Use of Strategies to Open coronary arteries (GUSTO) V // *American Heart Journal*. – 2009. – Vol. 158. – No. 2. – P. 238-243.
- 25 Authors/Task Force Members et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32. – No. 23. – P. 2999-3054.
- 26 Azzopardi P. S. et al. The unfinished agenda of communicable diseases among children and adolescents before the COVID-19 pandemic, 1990-2019: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 402. – No. 10398. – P. 313-335.
- 27 Balmelli C. et al. Comparison of the performances of cardiac troponins, including sensitive assays, and copeptin in the diagnostic of acute myocardial infarction and long-term prognosis between women and men // *American Heart Journal*. – 2013. – Vol. 166. – No. 1. – P. 30-37.
- 28 Bang C. N. et al. New-onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first time myocardial infarction population of 89 703 patients with long-term follow-up: a nationwide study // *Journal of the American Heart Association*. – 2014. – Vol. 3. – No. 1. – P. e000382.
- 29 Bangalore S. et al. Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials // *The American Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 127. – No. 10. – P. 939-953.
- 30 Barbarawi M. et al. Meta-analysis of optimal timing of coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2020. – Vol. 95. – No. 2. – P. 185-193.
- 31 Barbato E. et al. Management strategies for heavily calcified coronary stenoses: an EAPCI clinical consensus statement in collaboration with the

- EURO4C-PCR group // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – No. 41. – P. 4340-4356.
- 32 Bayat S. et al. Long-term survival rate following myocardial infarction and the effect of discharge medications on the survival rate // *Journal of Research in Health Sciences*. – 2022. – Vol. 22. – No. 4. – P. e00567.
- 33 Bergmeijer T. O. et al. CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients – Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study // *American Heart Journal*. – 2014. – Vol. 168. – No. 1. – P. 16-22. e1.
- 34 Bertrand-Thiébaud C. et al. Genetic polymorphism of CYP2C19 gene in the Stanislas cohort. A link with inflammation // *Annals of Human Genetics*. – 2008. – Vol. 72. – No. 2. – P. 178-183.
- 35 Bhatt D. L. et al. The relationship between CYP2C19 polymorphisms and ischaemic and bleeding outcomes in stable outpatients: the CHARISMA genetics study // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – No. 17. – P. 2143-2150.
- 36 Bloch Thomsen P. E. et al. Long-term recording of cardiac arrhythmias with an implantable cardiac monitor in patients with reduced ejection fraction after acute myocardial infarction: the Cardiac Arrhythmias and Risk Stratification After Acute Myocardial Infarction (CARISMA) study // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – No. 13. – P. 1258-1264.
- 37 Bloom J. E. et al. State of shock: contemporary Vasopressor and Inotrope use in cardiogenic shock // *Journal of the American Heart Association*. – 2023. – Vol. 12. – No. 15. – P. e029787.
- 38 Bonaca M. P. et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – No. 19. – P. 1791-1800.
- 39 Byrne R. A. et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary

- syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – No. 38. – P. 3720-3826.
- 40 Cannon C. P. et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377. – No. 16. – P. 1513-1524.
- 41 Cannon C. P. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – No. 15. – P. 1495-1504.
- 42 Capodanno D. et al. Aspirin-free strategies in cardiovascular disease and cardioembolic stroke prevention // *Nature Reviews Cardiology*. – 2018. – Vol. 15. – No. 8. – P. 480-496.
- 43 Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *The Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – No. 9266. – P. 1385-1390.
- 44 Cavallari L. H. et al. Multisite investigation of outcomes with implementation of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11. – No. 2. – P. 181-191.
- 45 Chen C. W. et al. Comparison of clinical outcomes of angiotensin receptor blockers with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with acute myocardial infarction // *PloS one*. – 2023. – Vol. 18. – No. 9. – P. e0290251.
- 46 Chen L. et al. Cardiac MRI left atrial strain associated with new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2023. – Vol. 58. – No. 1. – P. 135-144.
- 47 Claassens D. M. F. et al. A genotype-guided strategy for oral P2Y12 inhibitors in primary PCI // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – No. 17. – P. 1621-1631.

- 48 Collet J. P. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study // *The Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – No. 9660. – P. 309-317.
- 49 Collins R. et al. ISIS-4-A randomised factorial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58.050 patient with suspected acute myocardial-infarction // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – No. 8951. – P. 669-685.
- 50 COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // *The Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – No. 9497. – P. 1622-1632.
- 51 Cross S. H. et al. Rural-urban differences in cardiovascular mortality in the US, 1999-2017 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – No. 18. – P. 1852-1854.
- 52 Cullen L., Collinson P. O., Giannitsis E. Point-of-care testing with high-sensitivity cardiac troponin assays: the challenges and opportunities // *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – Vol. 39. – No. 11. – P. 861-866.
- 53 Dall'Ara G. et al. Immediate coronary angiography and systematic targeted temperature management are associated with improved outcome in comatose survivors of cardiac arrest // *Internal and Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 17. – No. 7. – P. 2083-2092.
- 54 Desta L. et al. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction: the SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008 // *JACC: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 3. – No. 3. – P. 234-242.
- 55 Dewilde W. J. M. et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary



- intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *The Lancet*. – 2013. – Vol. 381. – No. 9872. – P. 1107-1115.
- 56 Djordjevic N. Genotyping genetic variants of CYP2C19 for precision antiplatelet dosing: state of the art and future perspectives // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2022. – Vol. 18. – No. 12. – P. 817-830.
- 57 Elbadawi A. et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12. – No. 18. – P. 1825-1836.
- 58 Elliott J. et al. Extended dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention in clinically important patient subgroups: a systematic review and meta-analysis // *Canadian Medical Association Open Access Journal*. – 2023. – Vol. 11. – No. 1. – P. E118-E130.
- 59 Fauchier L. et al. Outcomes in patients with acute myocardial infarction and new atrial fibrillation: a nationwide analysis // *Clinical Research in Cardiology*. – 2021. – Vol. 110. – P. 1431-1438.
- 60 Fazel R. et al. Comparison of reperfusion strategies for ST-segment–elevation myocardial infarction: a multivariate network meta-analysis // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – No. 12. – P. e015186.
- 61 Fischer B. G., Evans A. T. High-sensitivity cardiac troponin algorithms and the value of likelihood ratios // *Journal of General Internal Medicine*. – 2023. – Vol. 38. – No. 9. – P. 2189-2193.
- 62 Frederiksen T. C. et al. The bidirectional association between atrial fibrillation and myocardial infarction // *Nature Reviews Cardiology*. – 2023. – Vol. 20. – No. 9. – P. 631-644.
- 63 Galeazzi R. et al. Clustering of ABCB1 and CYP2C19 genetic variants predicts risk of major bleeding and thrombotic events in elderly patients with acute coronary syndrome receiving dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel // *Drugs & Aging*. – 2018. – Vol. 35. – No. 7. – P. 649-656.

- 64 Garcia-Garcia H. M. et al. Standardized end point definitions for coronary intervention trials: the academic research consortium-2 consensus document // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – No. 24. – P. 2635-2650.
- 65 Giannitsis E. et al. Biomarkers-in-Cardiology 8 RE-VISITED — Consistent safety of early discharge with a dual marker strategy combining a normal hs-cTnT with a normal Copeptin in low-to-intermediate risk patients with suspected acute coronary syndrome — A secondary analysis of the randomized Biomarkers-in-Cardiology 8 Trial // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – No. 2. – P. 211.
- 66 Giblett J. P. et al. Post-infarction ventricular septal defect: percutaneous or surgical management in the UK national registry // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – No. 48. – P. 5020-5032.
- 67 Gibson C. M. et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – No. 25. – P. 2423-2434.
- 68 Girotra S. et al. Effect of aspirin dosing in patients treated with P2Y12 inhibitors for secondary prevention of cardiovascular events // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146. – Suppl 1. – P. A14192-A14192.
- 69 Glikson M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *EP Europace*. – 2022. – Vol. 24. – No. 1. – P. 71-164.
- 70 Goldberger J. J. et al. One-year landmark analysis of the effect of beta-blocker dose on survival after acute myocardial infarction // *Journal of the American Heart Association*. – 2021. – Vol. 10. – No. 14. – P. e019017.
- 71 Goldenberg I. et al. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection

- Project // Archives of Internal Medicine. – 2010. – Vol. 170. – No. 10. – P. 888-895.
- 72 Grosdidier C. et al. Effect of CYP2C19\*2 and \*17 genetic variants on platelet response to clopidogrel and prasugrel maintenance dose and relation to bleeding complications // The American Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 111. – No. 7. – P. 985-990.
- 73 Gürgöze M. T. et al. Serially measured high-sensitivity cardiac troponin T, N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and growth differentiation factor 15 for risk assessment after acute coronary syndrome: the BIOMArCS cohort // European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. – 2023. – Vol. 12. – No. 7. – P. 451-461.
- 74 Hagsund T. et al.  $\beta$ -blockers after myocardial infarction and 1-year clinical outcome – a retrospective study // BMC Cardiovascular Disorders. – 2020. – Vol. 20. – No. 1. – P. 165.
- 75 Hahn J. Y. et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial // JAMA. – 2019. – Vol. 321. – No. 24. – P. 2428-2437.
- 76 Hao C. et al. Prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction following acute myocardial infarction: data from the NOAFCAMI-SH registry // Clinical Interventions in Aging. – 2022. – Vol. 17. – P. 479-493.
- 77 Harmsze A. M. et al. The influence of CYP2C19\*2 and \*17 on on-treatment platelet reactivity and bleeding events in patients undergoing elective coronary stenting // Pharmacogenetics and Genomics. – 2012. – Vol. 22. – No. 3. – P. 169-175.
- 78 Hindricks G. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

- Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – No. 5. – P. 373-498.
- 79 Hofmann R. et al. Intravenous amiodarone bolus for treatment of atrial fibrillation in patients with advanced congestive heart failure or cardiogenic shock // *Wiener klinische Wochenschrift*. – 2004. – Vol. 116. – P. 744-749.
- 80 Holmes M. V. et al. CYP2C19 genotype, clopidogrel metabolism, platelet function, and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2011. – Vol. 306. – No. 24. – P. 2704-2714.
- 81 Hua C. et al. Development and validation of a nomogram for predicting mortality in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome who underwent percutaneous coronary intervention in a Chinese multicenter cohort // *Applied Bionics and Biomechanics*. – 2022. – Vol. 2022.
- 82 Huang B. et al. Effect of cytochrome P450 2C19\*17 allelic variant on cardiovascular and cerebrovascular outcomes in clopidogrel-treated patients: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*. – 2017. – Vol. 22. – P. 109.
- 83 Huynh T. et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – No. 24. – P. 3101-3109.
- 84 Jabre P. et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – No. 19. – P. 2094-2100.
- 85 Jenca D. et al. Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after first myocardial infarction in current era of primary coronary interventions // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – Suppl. 2. – P. ehac544.1141.

- 86 Jennings R. B., Ganote C. E. Structural changes in myocardium during acute ischemia // *Circulation Research*. – 1974. – Vol. 35. – Suppl. 3. – P. III-156-III-172.
- 87 Jollis J. G. et al. Treatment time and in-hospital mortality among patients with ST-segment elevation myocardial infarction, 2018-2021 // *JAMA*. – 2022. – Vol. 328. – No. 20. – P. 2033-2040.
- 88 Jons C. et al. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: a CARISMA substudy // *Heart Rhythm*. – 2011. – Vol. 8. – No. 3. – P. 342-348.
- 89 Jortveit J., Pripp A. H., Halvorsen S. Outcomes after delayed primary percutaneous coronary intervention vs. pharmaco-invasive strategy in ST-segment elevation myocardial infarction in Norway // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 8. – No. 5. – P. 442-451.
- 90 Jung H. N. et al. Age-related associations of low-density lipoprotein cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: a nationwide population-based cohort study // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11. – No. 9. – P. e024637.
- 91 Kanic V., Kompara G., Suran D. Differential impact of anemia in relation to sex in patients with myocardial infarction // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1108710.
- 92 Kazui M. et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2010. – Vol. 38. – No. 1. – P. 92-99.
- 93 Keeley E. C., Boura J. A., Grines C. L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – No. 9351. – P. 13-20.

- 94 Khan S. U. et al. Efficacy and safety for the achievement of guideline-recommended lower low-density lipoprotein cholesterol levels: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – Vol. 28. – No. 18. – P. 2001-2009.
- 95 Ko D. T. et al. Readmission and mortality after hospitalization for myocardial infarction and heart failure // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75. – No. 7. – P. 736-746.
- 96 Køber L. et al. Previously known and newly diagnosed atrial fibrillation: A major risk indicator after a myocardial infarction complicated by heart failure or left ventricular dysfunction // *European Journal of Heart Failure*. – 2006. – Vol. 8. – No. 6. – P. 591-598.
- 97 Krakowiak A. et al. Ticagrelor-related severe dyspnoea: mechanisms, characteristic features, differential diagnosis and treatment // *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1179547620956634.
- 98 Kristian Thygesen et al, the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – No. 20. – P. 2551-2567.
- 99 Krychtiuk K. A. et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2022. – Vol. 11. – No. 12. – P. 939-949.
- 100 Kumar A. et al. The Canadian Cardiovascular Society classification of acute atherothrombotic myocardial infarction based on stages of tissue injury severity: an expert consensus statement // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2024. – Vol. 40. – No. 1. – P. 1-14.

- 101 Lee C. R. et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2022 update // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2022. – Vol. 112. – No. 5. – P. 959-967.
- 102 Lee Y. J. et al. Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial // *BMJ*. – 2023. – Vol. 383. – P. e075837.
- 103 Levine G. N. et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention, 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease etc. // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – No. 10. – P. e123-e155.
- 104 Li Y. et al. Extended clopidogrel monotherapy vs DAPT in patients with acute coronary syndromes at high ischemic and bleeding risk: the OPT-BIRISK randomized clinical trial // *JAMA Cardiology*. – 2024. – Vol. 9. – No. 6. – P. 523-531.
- 105 Lopes R. D. et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – No. 16. – P. 1509-1524.
- 106 Lopes R. D. et al. Antithrombotic therapy and outcomes of patients with atrial fibrillation following primary percutaneous coronary intervention: results from the APEX-AMI trial // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – No. 16. – P. 2019-2028.
- 107 Lopes R. D. et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – No. 7. – P. 867-873.

- 108 Magavern E. F. et al. CYP2C19 genotype prevalence and association with recurrent myocardial infarction in British–South Asians treated with clopidogrel // *JACC: Advances*. – 2023. – Vol. 2. – No. 7. – P. 100573.
- 109 Maisel A. et al. Copeptin helps in the early detection of patients with acute myocardial infarction: primary results of the CHOPIN trial (Copeptin Helps in the early detection Of Patients with acute myocardial INfarction) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2013. – Vol. 62. – No. 2. – P. 150-160.
- 110 McMechan S. R., Adgey A. A. J. Age related outcome in acute myocardial infarction: elderly people benefit from thrombolysis and should be included in trials // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – No. 7169. – P. 1334-1335.
- 111 Mega J. L. et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360. – No. 4. – P. 354-362.
- 112 Mega J. L. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – No. 19. – P. 2553-2560.
- 113 Mega J. L. et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON–TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – No. 9749. – P. 1312-1319.
- 114 Mehran R. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – No. 23. – P. 2736-2747.
- 115 Mehta S. R. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – No. 9748. – P. 1233-1243.



- 116 Menon V., Fincke R. Cardiogenic shock: a summary of the randomized SHOCK trial // *Congestive Heart Failure*. – 2003. – Vol. 9. – No. 1. – P. 35-39.
- 117 Mensah G. A., Roth G. A., Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – No. 20. – P. 2529-2532.
- 118 Mockel M. et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – P. 369-376.
- 119 Montalescot G. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention: 1-year results from the STEEPLE (safety and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2009. – Vol. 2. – No. 11. – P. 1083-1091.
- 120 Montalescot G. et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial // *The Lancet*. – 2011. – Vol. 378. – No. 9792. – P. 693-703.
- 121 Montalescot G. et al. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*. – 2014. – Vol. 371. – No. 11. – P. 1016-1027.
- 122 Mueller C. et al. Rapid rule out of acute myocardial infarction: novel biomarker-based strategies // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2017. – Vol. 6. – No. 3. – P. 218-222.
- 123 Nagai M. et al. New-onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome may be associated with worse prognosis and future heart failure // *Journal of Arrhythmia*. – 2019. – Vol. 35. – No. 2. – P. 182-189.

- 124 Navarese E. P. et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. – 2018. – Vol. 319. – No. 15. – P. 1566-1579.
- 125 Nichols M. et al. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009 // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 34. – No. 39. – P. 3017-3027.
- 126 Olie R. H. et al. Differential impact of cytochrome 2C19 allelic variants on three different platelet function tests in clopidogrel-treated patients // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – No. 17. – P. 3992.
- 127 Patti G. et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – No. 16. – P. 2099-2106.
- 128 Pereira N. L. et al. Clopidogrel pharmacogenetics: state-of-the-art review and the TAILOR-PCI Study // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2019. – Vol. 12. – No. 4. – P. e007811.
- 129 Petersen J. K. et al. Incidence of ischaemic stroke and mortality in patients with acute coronary syndrome and first-time detected atrial fibrillation: a nationwide study // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – No. 44. – P. 4553-4561.
- 130 Piccini J. P. et al. Antiarrhythmic drug therapy for sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction // *Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 39. – No. 1. – P. 78.
- 131 Pinto D. S. et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – No. 19. – P. 2019-2025.
- 132 Pizzetti F. et al. Incidence and prognostic significance of atrial fibrillation in acute myocardial infarction: the GISSI-3 data // *Heart*. – 2001. – Vol. 86. – No. 5. – P. 527-532.

- 133 Price M. J. et al. Standard-vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – No. 11. – P. 1097-1105.
- 134 Raczowska-Golanko M. et al. New-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction is a different phenomenon than other pre-existing types of that arrhythmia // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – No. 15. – P. 4410.
- 135 Ritsinger V. et al. Elevated admission glucose is common and associated with high short-term complication burden after acute myocardial infarction: Insights from the VALIDATE-SWEDEHEART study // *Diabetes and Vascular Disease Research*. – 2019. – Vol. 16. – No. 6. – P. 582-584.
- 136 Romanov A. et al. Incidence of atrial fibrillation detected by continuous rhythm monitoring after acute myocardial infarction in patients with preserved left ventricular ejection fraction: results of the ARREST study // *EP Europace*. – 2018. – Vol. 20. – No. 2. – P. 263-270.
- 137 Rossello X. et al. Editor's Choice – Impact of insulin-treated diabetes on cardiovascular outcomes following high-risk myocardial infarction // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2019. – Vol. 8. – No. 3. – P. 231-241.
- 138 Sandoval Y. et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain // *Circulation*. – 2022. – Vol. 146. – No. 7. – P. 569-581.
- 139 Savi P. et al. Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2000. – Vol. 84. – No. 11. – P. 891-896.
- 140 Scott S. A. et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2012. – Vol. 22. – No. 2. – P. 159.

- 141 Shah R. et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – No. 9. – P. 755-764.
- 142 Shahzad A. et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – No. 9957. – P. 1849-1858.
- 143 Shuldiner A. R. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – No. 8. – P. 849-857.
- 144 Sibbing D. et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – No. 4. – P. 512-518.
- 145 Sibbing D. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – No. 10104. – P. 1747-1757.
- 146 Sinclair H. et al. Engaging older patients in cardiovascular research: observational analysis of the ICON-1 study // *Open Heart*. – 2016. – Vol. 3. – No. 2. – P. e000436.
- 147 Soh B. W. T. et al. Post-percutaneous coronary intervention CYP2C19 genotyping in an Irish population: The potential role in identifying clopidogrel therapy-related bleeding risks // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2023. – Vol. 89. – No. 8. – P. 2413-2422.
- 148 Stähli B. E. et al. Trends in treatment and outcomes of patients with diabetes and acute myocardial infarction: Insights from the nationwide AMIS plus registry // *International Journal of Cardiology*. – 2022. – Vol. 368. – P. 10-16.

- 149 Stamboul K. et al. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – Vol. 174. – No. 3. – P. 611-617.
- 150 Stamboul K. et al. New insights into symptomatic or silent atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction // *Archives of Cardiovascular Diseases*. – 2015. – Vol. 108. – No. 11. – P. 598-605.
- 151 Steg P. G. et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369. – No. 23. – P. 2207-2217.
- 152 Steg P. G. et al. Bivalirudin versus heparin use for patients undergoing PPCI // *The Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – No. 9982. – P. 2043-2044.
- 153 Stier Jr C. T. Eplerenone: a selective aldosterone blocker // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2003. – Vol. 21. – No. 3. – P. 169-184.
- 154 Sugiyama T. et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011 // *Journal of the American Heart Association*. – 2015. – Vol. 4. – No. 3. – P. e001445.
- 155 Thiele H. et al. Extracorporeal life support in infarct-related cardiogenic shock // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 389. – No. 14. – P. 1286-1297.
- 156 Thrane P. G. et al. 10-year mortality after ST-segment elevation myocardial infarction compared to the general population // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83. – No. 25. – P. 2615-2625.
- 157 Thygesen K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138. – No. 20. – P. e618-e651.
- 158 Thygesen K. et al. Universal definition of myocardial infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – No. 22. – P. 2634-2653.
- 159 Timmis A. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019 // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – No. 1. – P. 12-85.

- 160 Tjandrawidjaja M. C. et al. Compromised atrial coronary anatomy is associated with atrial arrhythmias and atrioventricular block complicating acute myocardial infarction // *Journal of Electrocardiology*. – 2005. – Vol. 38. – No. 3. – P. 271-278.
- 161 Townsend N. et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe // *Nature Reviews Cardiology*. – 2022. – Vol. 19. – No. 2. – P. 133-143.
- 162 Trenk D. et al. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2008. – Vol. 51. – No. 20. – P. 1925-1934.
- 163 Tuteja S. et al. Prospective CYP2C19 genotyping to guide antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a pragmatic randomized clinical trial // *Circulation: Genomic and Precision Medicine*. – 2020. – Vol. 13. – No. 1. – P. e002640.
- 164 Valgimigli M. et al. Antithrombotic treatment strategies in patients with established coronary atherosclerotic disease: 2022 joint clinical consensus statement of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Association for Acute CardioVascular Care (ACVC) and European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 9. – No. 5. – P. 462-496.
- 165 Valgimigli M. et al. Demystifying the contemporary role of 12-month dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome // *Circulation*. – 2024. – Vol. 150. – No. 4. – P. 317-335.
- 166 Vallabhajosyula S. et al. Cardiogenic shock complicating ST-segment elevation myocardial infarction: an 18-year analysis of temporal trends, epidemiology, management, and outcomes // *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches*. – 2022. – Vol. 57. – No. 3. – P. 360-369.

- 167 van den Broek W. W. A. et al. Conservative versus invasive strategy in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Insights from the international POPular Age registry // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – No. 17. – P. 5450.
- 168 Vardas P. et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021 // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – No. 8. – P. 716-799.
- 169 von Beckerath N. et al. Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – No. 19. – P. 2946-2950.
- 170 Vranckx P. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – No. 10206. – P. 1335-1343.
- 171 Wallentin L. et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – No. 9749. – P. 1320-1328.
- 172 Wallentin L. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – No. 11. – P. 1045-1057.
- 173 Watanabe H. et al. Clopidogrel versus aspirin monotherapy beyond 1 year after PCI: STOPDAPT-2 5-year results // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83. – No. 1. – P. 17-31.
- 174 Watanabe H. et al. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: the STOPDAPT-2 randomized clinical trial // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – No. 24. – P. 2414-2427.

- 175 Wohlfahrt P. et al. Trajectories and determinants of left ventricular ejection fraction after the first myocardial infarction in the current era of primary coronary interventions // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1051995.
- 176 Ye G. et al. Sex differences and temporal trends in revascularization and outcomes of ST-elevation myocardial infarction in older adults in the United States // *Archives of Medical Research*. – 2022. – Vol. 53. – No. 4. – P. 441-450.
- 177 Yong J. et al. Optimal treatment strategies for coronary artery disease in patients with advanced kidney disease: a meta-analysis // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2021. – Vol. 12. – P. 20406223211024367.
- 178 Yoshiyama M. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor prevents left ventricular remodelling after myocardial infarction in angiotensin II type 1 receptor knockout mice // *Heart*. – 2005. – Vol. 91. – No. 8. – P. 1080-1085.
- 179 Yusuf S. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – No. 3. – P. 145-153.
- 180 Zalewski J. et al. Complicating acute myocardial infarction. Current status and unresolved targets for subsequent research // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – No. 24. – P. 5904.
- 181 Zeppenfeld K. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – No. 40. – P. 3997-4126.
- 182 Zettler M. E. et al. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal



- Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study // *American Heart Journal*. – 2017. – Vol. 183. – P. 62-68.
- 183 Zhang J. et al. Percutaneous coronary intervention after return of spontaneous circulation reduces the in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiac arrest // *International Journal of General Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P. 7361-7369.
- 184 Zijlstra F. et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol. 341. – No. 19. – P. 1413-1419.
- 185 Zusman O. et al. The significance of new onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction // *Clinical Research in Cardiology*. – 2012. – Vol. 101. – No. 1. – P. 17-22.