

На правах рукописи

Гражданкин Игорь Олегович

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

3.1.20 – кардиология

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в научно-исследовательском отделе эндоваскулярной хирургии института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»
Минздрава России

Научный руководитель

д-р мед.наук, профессор, член-корр. РАН Чернявский Александр Михайлович

Официальные оппоненты:

Кашталап Василий Васильевич, д-р мед. наук профессор, (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г.Кемерово); заведующий отделом клинической кардиологии;

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед.наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва); врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению 1-го отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится 29.01.2025года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан «___»_____ 2024 года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед.наук

Афанасьев Александр Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее частой причиной смерти во всем мире. Около 7 миллионов человек умирают от ИБС ежегодно, что составляет 12,8 % от всех смертей (Desta L. et al., 2015). Известно, что от 10 до 15 % пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) умирают в течение 2 лет (Azzopardi P. S. et al., 2023; Mensah G. A. et al., 2019).

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 P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (и-P2Y₁₂), позволяет профилактировать тромбоз коронарных артерий, предотвращая грозные ишемические события (ИМ, инсульт, смерть), способствует увеличению продолжительности жизни больных, перенесших ОКС (Аверков О. В. и др., 2020; Барбараш О. Л. и др., 2021). Первым из и-P2Y₁₂, вошедшим в большинство клинических рекомендаций по ведению больных ОКС, стал клопидогрель. Позже в широкую кардиологическую практику вошли тикагрелор и прасугрель 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 (Wallentin L. et al., 2010; Wallentin L. et al., 2009).

Преимущество клопидогреля над ацетилсалициловой кислотой в профилактике ишемических событий у больных ОКС (Watanabe H. et al., 2023) и широкая доступность препарата в рутинной клинической практике создают предпосылки для его использования как в раннем, так и 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 в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее: 1) для пациентов высокого и очень высокого рисков кровотечений, 2) в стратегии деэскалационного подхода после краткосрочной терапии тикагрелором или прасугрелем, 3) в качестве продолжения монотерапии и-P2Y₁₂ после 12-месячного приема двойной терапии, как альтернативы ацетилсалициловой кислоты, 4) для пациентов с фибрилляцией предсердий (Byrne R. A. et al., 2023).

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 (Панченко Е. П. и др., 2012).

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 (Hahn J. Y. et al., 2019). Деэскалационный подход изучается в целом ряде крупных исследований, а переход с тикагрелора и прасугреля на клопидогрель представляется наиболее предпочтительным (Byrne R. A. et al., 2023; Watanabe H. et al., 2019).

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 (Кантемирова Б. И. и др., 2020). В исследовании «ПРОТОКОЛ», опубликованном российскими коллегами, установлено, что у пациентов с генотипом *2/*17 достоверно чаще развивался тромбоз установленного стента в течение 30-дневного периода наблюдения (Зеленская Е. М. и др., 2017).

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.) (Holmes M. V. et al., 2011).

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-P2Y₁₂ 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 поспособствовать

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 представлены в виде докладов на научных мероприятиях:

1. Влияние полиморфизма генов *CYP2C19* у пациентов с инфарктом миокарда в отдаленный период. *Российский национальный конгресс кардиологов 2020*, 29 сентября – 1 октября 2020 г.
2. 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В период с 2011 по 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России после скрининга 579 пациентов с ОКС после реваскуляризации в проспективное наблюдательное исследование были вовлечены 363 пациента согласно утвержденному протоколу. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Больным выполняли генетическое исследование на полиморфизмы гена *CYP2C19* (аллели *2, *3, *17).

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

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина (протокол № 216 от 19.05.2011 г.).



Рисунок 1 – Блок-схема 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.

б. 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 ТИМІ 0–I после реваскуляризации).

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.

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.

Пациентам выполнялись стандартные процедуры физикального осмотра, сбора анамнеза, лабораторных обследований, электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца, коронарография; генетический анализ проводился после подписания информированного согласия на этапе скрининга.

Диагноз ИМ выставлялся при уровне тропонина I крови, превышающем 99-й перцентиль.

По данным коронарографии выявляли инфаркт-связанную коронарную артерию; артерию, стеноз в которой был 70 % и более, признавали как артерию со значимым стенозом, требующим интервенционного вмешательства.

Все пациенты при поступлении получали нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг, клопидогреля 600 мг. После

реваскуляризации двойная антитромбоцитарная терапия была продолжена и рекомендована до 12 мес. После операции ЧТКА пациенты получали двойную дозу клопидогреля – 150 мг, данная рекомендация предполагала длительность до 7 суток.

Все пациенты к концу первых суток получили терапию β -блокатором (метопролола сукцинат или карведилол), статином (аторвастатин 80 мг), а также в течение 48 ч всем больным была начата терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) или блокатором ангиотензиновых рецепторов (валсартан или кандесартан). Для профилактики эрозивно-язвенных кровотечений с первых суток была начата и рекомендована к продолжению до 12 мес. терапия пантопразолом.

Все пациенты 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.

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. Часть данных получена из региональных регистров.

Выполняли генетический анализ: выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты, проведение полимеразной цепной реакции, анализ продуктов амплификации. Аллели *CYP2C19*2* и *CYP2C19*3* являются аллелями, ассоциируемыми с уменьшением активности ферментов печени и снижением метаболизма клопидогреля, имеют аббревиатуру LOF (loss of function). Аллель *CYP2C19*17* связана с повышением активности ферментов печени и избыточным уровнем метаболизма клопидогреля, имеет аббревиатуру GOF (gain of function).

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.

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;

– количество, доля [нижняя граница 95% ДИ; верхняя граница 95% ДИ] с вычислением границ доверительных интервалов (ДИ) по формуле Уилсона для бинарных данных;

– 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 (ИМ, 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. 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/>).

Общая характеристика пациентов

В исследование было вовлечено 363 пациента с ИМ с подъемом и без подъема ST.

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.

. 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 %, $p = 0,047$). В группе пациентов с LOF-аллелями в сравнении с пациентами с нормальным генотипом концентрация тропонина была выше (4,71 против 3,2 нг/мл, $p = 0,049$), конечные диастолический и систолический объемы больше (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. Более детально данные пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – 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 двусторон- ний критерий Фишера, p
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) 72 (19,8)	195 (77,4) 57 (22,6)	96 (86,5) 15 (13,5)	0,047*

Q-негативный ИМ				
Табакокурение	213 (59)	143 (57)	70 (63)	0,298
АГ, степень				
0 – нет АГ	61 (16,8)	41 (16,3)	20 (18)	0,324
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	24 (6,6)	19 (7,5)	5 (4,5)	0,652
ЧТКА + стент	335 (92,3)	230 (91,3)	105 (94,6)	
АКШ	4 (1,1)	3 (1,2)	1 (0,9)	
	Медиана [интерквартильный интервал] Среднее ± стандартное отклонение			U- критерий Манна – Уитни, p
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

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.

Конечные точки, включающие ишемические, геморрагические события, повторные операции по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также диагностированная онкопатология представлены в таблицах 2 и 3.

Приверженность терапии (ацетилсалициловая кислота в сочетании с клопидогрелем и аторвастатином) к 12 мес. составила 85 %, к 24 мес. – 74 %. Пациенты часто были предрасположены к продолжению терапии клопидогрелем в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или без нее, 82 % оставались на терапии клопидогрелем к 24 мес. Разницы в приверженности терапии (ни к ацетилсалициловой кислоте, ни к клопидогрелю, ни к статинам) между группами не было.

Таблица 2 – Клинические события исследования в течение 12 месяцев

	Сердечно-сосудистая смерть	Повторный инфаркт миокарда	Повторная госпитализация	Кровотечение
Все пациенты, частота событий n (% [95% ДИ])	6 (2 % [1; 4])	23 (6 % [4; 9])	120 (34 % [29; 39])	14 (4 % [2; 6])

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3 – Клинические события исследования в течение 60 месяцев

	Смерть	Повторный инфаркт миокарда	Инсульт
Все пациенты, частота событий n (% [95% ДИ])	32 (9 % [6; 12])	42 (12 % [9; 15])	8 (2 % [1; 4])
	Перенесенная повторная ЧТКА	Перенесенное АКШ	Онкологическое заболевание
Все пациенты, частота событий n (% [95% ДИ])	165 (47 % [42; 52])	11 (3 % [2; 5])	29 (8 % [6; 11])

Примечание. АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДИ – доверительный интервал; ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика.

Развитие 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, или повторный ИМ, или 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 4 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 4 – 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.

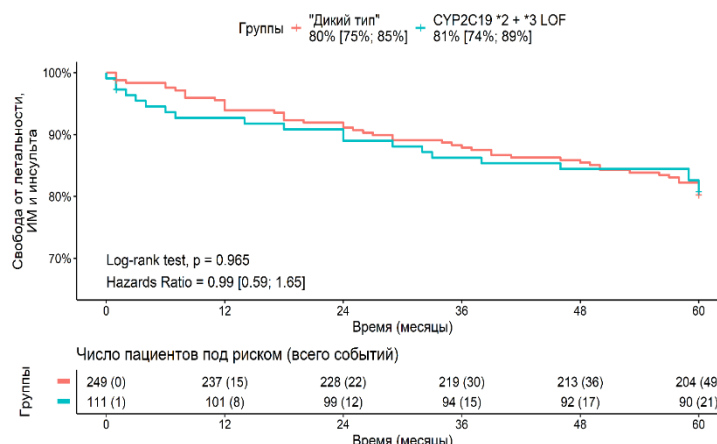


Рисунок 2 – График достижения первичной конечной точки в течение 60 месяцев

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

Частота развития комбинированной точки (сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда, инсульта) 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 5.

Таблица 5 – 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]	P
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; 92,2]	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 отображены на рисунке 3.

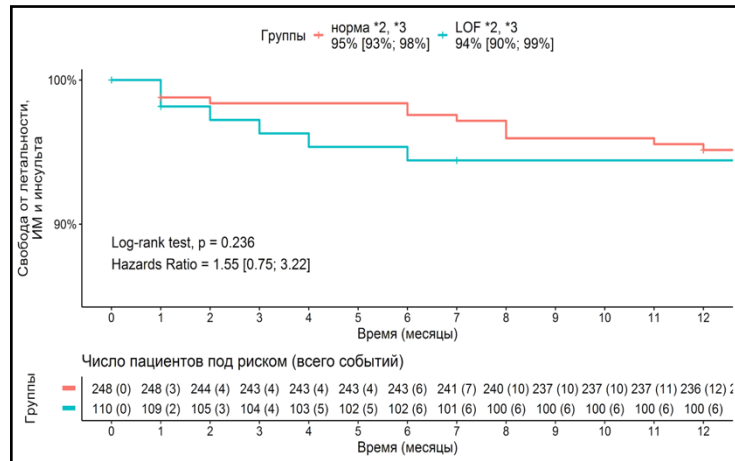


Рисунок 3 – Комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 месяцев): группа дикого типа (нормы) против объединенной группы (*2, *3)

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.

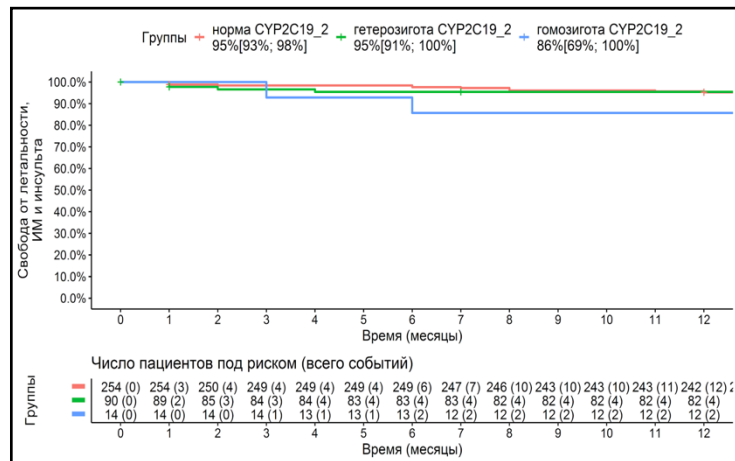


Рисунок 4 – Комбинированная вторичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт в течение 12 месяцев) в группах дикого типа (нормы), гетерозиготы (*1/*2) и гомозиготы (*2/*2)

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

Частота развития повторного инфаркта миокарда у пациентов с инфарктом миокарда после реваскуляризации в течение 12 и 60 месяцев (вторичная конечная точка)

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

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 рисунках 5 и 6.

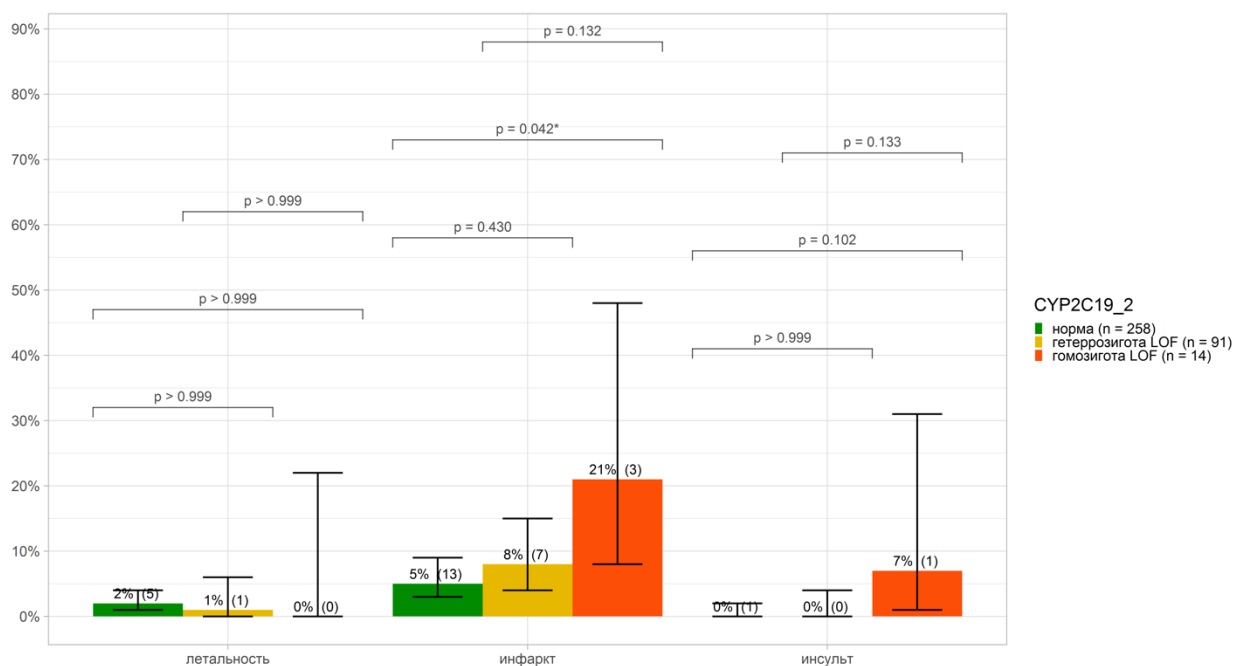


Рисунок 5 – Вторичные конечные точки в течение 12 месяцев: норма (*1/*1) против носителей LOF-аллелей (*1/*2, *2/*2)

Примечание. LOF – loss of function, потеря функции.

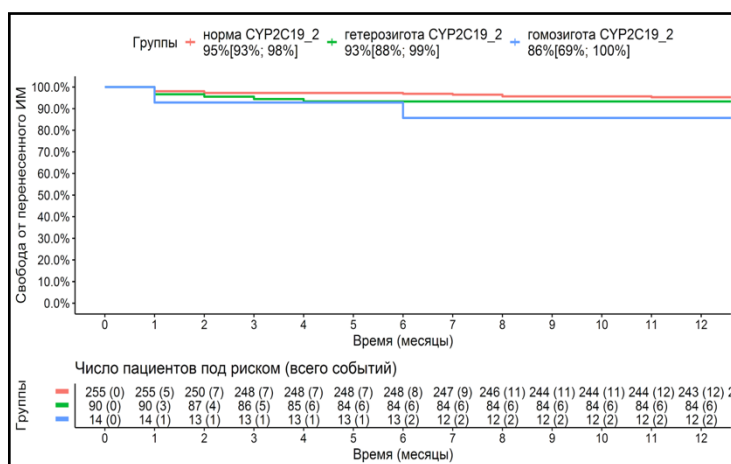


Рисунок 6 – График достижения вторичной конечной точки (инфаркт миокарда в течение 12 месяцев): *2/*2 против *1/*1, *1/*2

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.

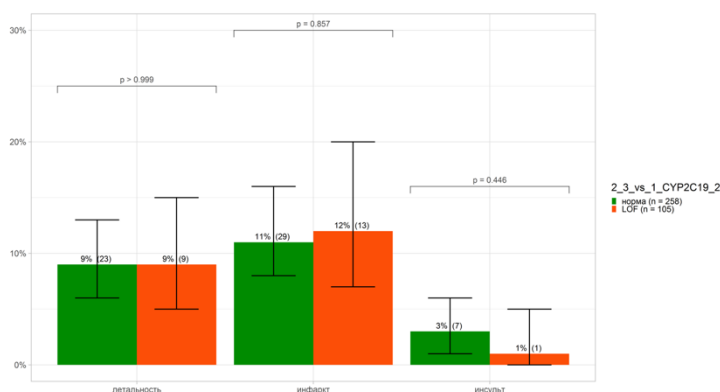


Рисунок 7 – Вторичная конечная точка (инфаркт миокарда в течение 12 месяцев):

норма против объединенной группы LOF-аллелей

Примечание. LOF – loss of function, потеря функции.

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, $p = 0,681$).

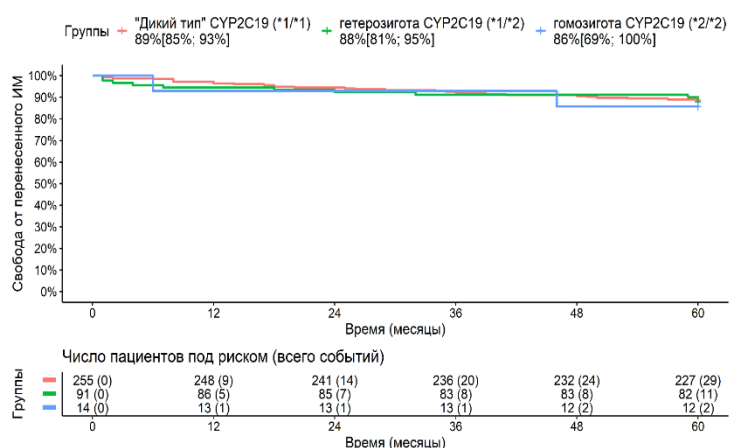


Рисунок 8 – График достижения вторичной конечной точки: инфаркт миокарда в течение 60 месяцев

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

Развитие 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], $p = 0,809$). Однофакторная модель логистической регрессии не выявила достаточной

предиктивной силы носительства гомозиготного варианта гена *CYP2C19*17* (ОШ 3,5 [95% ДИ 0,76; 12,11], $p = 0,067$). Данные представлены на рисунке 9.

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], $p < 0,013$).

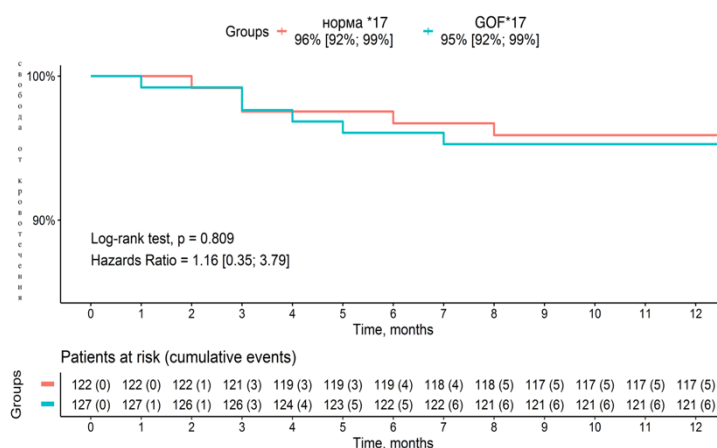


Рисунок 9 – Вторичная конечная точка (кровотечение в течение 12 месяцев): норма против объединенной группы GOF-аллелей

Примечание. GOF – gain of function, усиление функции.

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, фракция выброса левого желудочка менее 46,5 %, а также возраст более 65,5 лет. Данные представлены на рисунке 10.

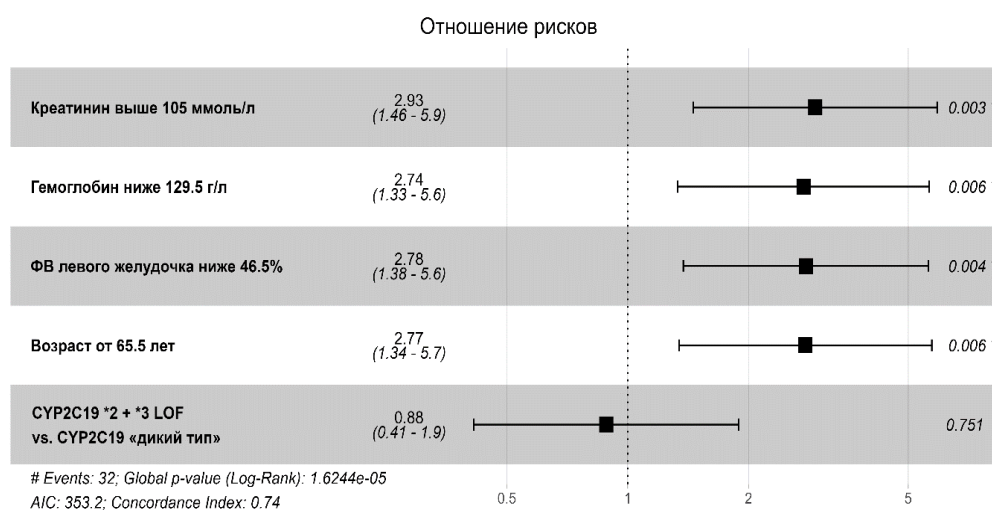


Рисунок 10 – График предикторов летальности в течение 60 месяцев в многофакторной модели регрессии Кокса

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

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, липопротеинов низкой плотности 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-P2Y₁₂ (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-P2Y₁₂ (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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ

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>